

Reaktion des somatosensiblen Systems auf Stimuli unterschiedlicher Länge

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Matthias Albermann
geboren am 10. Februar 1978 in Bergisch-Gladbach

Gutachter:

1. Herr. Prof. Dr. Otto W. Witte
2. Prof. Dr. Jens Haueisen
3. PD Dr. Oliver Kastrup

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.06.2008

Für meine Eltern

Abkürzungsverzeichnis

ALS	<i>arterial spin labeling</i> -Technik
<i>avg</i>	gemittelter Datensatz der Gruppenanalyse (<i>average</i>)
BA	Brodmann Area
BA1c	Brodmann Area 1 der kontralateralen Hemisphäre
BA3c/i	Brodmann Area 3 der kontra- (c) oder ipsilateralen (i) Hemisphäre
BA40c/i	Brodmann Area 40 der kontra- (c) oder ipsilateralen (i) Hemisphäre
BA43c/i	Brodmann Area 43 der kontra- (c) oder ipsilateralen (i) Hemisphäre
Block	Reiz- <i>setup</i> mit Stimulationsdauer von 25 Sekunden Länge
BOLD-Effekt	<i>blood oxygenation level dependent</i> -Effekt (Effekt abhängig von der Höhe der Sauerstoffsättigung von Hämoglobin)
cBF	zerebraler Blutfluss
cBV	zerebrales Blutvolumen
Cinc/i	kontra- (c) oder ipsilaterale (i) Region des <i>Gyrus cinguli</i>
cMRO ₂	zerebrale Metabolismusrate von Sauerstoff
CT	Computertomographie
desHb	desoxygeniertes Hämoglobin
Ev10	Reiz- <i>setup</i> mit Stimulationsdauer von 0,3 Sekunden Länge
Ev100	Reiz- <i>setup</i> mit Stimulationsdauer von 2,5 Sekunden Länge
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	<i>general linear model</i> (allgemeines lineares Model)
HF	Hochfrequenzimpuls
Insc/i	kontra- (c) oder ipsilaterale (i) Region der Insel
LIPSIA	Leipzig <i>Image Processing and Statistical Interference Algorithms</i> (Leipziger Bildverarbeitungs- und Statistikalgorithmus)
MPI	Max-Planck-Institut
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
oxyHb	oxygeniertes Hämoglobin
PPC	postparietaler Kortex der kontralateralen Hemisphäre an der Grenze von Brodmann Area 5 und 7

ROI	<i>region(s) of interest</i> (Gebiet(e) von Interesse [Singular und Plural])
SI	primärer somatosensibler Kortex
SII	sekundärer somatosensibler Kortex
Thac/i	kontra- (c) oder ipsilaterale (i) Region des Thalamus
VPL	<i>Nucleus ventralis posteriolateralis</i>
VPM	<i>Nucleus ventralis posteriomedialis</i>
ZNS	Zentral-Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Klassifikation nach Brodmann	3
2.2 Entwicklung der radiologischen Techniken zur Untersuchung des ZNS	4
2.3 Das somatosensible Systems	6
3 Zielsetzung	10
4 Material und Methoden	12
4.1 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	12
4.1.1 Physikalische Grundlagen des MRT	12
4.1.2 Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Effekt	15
4.1.3 Funktionsweise des funktionellen MRT (fMRT)	16
4.1.4 Messgerät	18
4.2 Auswertung mit LIPSIA	18
4.2.1 Vorverarbeitung	18
4.2.2 Analyse	22
4.3 Studienbeschreibung	25
4.3.1 Stichprobe	25
4.3.2 Paradigma	26
4.3.3 Stimulationsort und Stärke der Stimuli	26
4.3.4 Zusammensetzung der Stimuli	27
4.3.5 MRT-Einstellungen	28
4.3.6 Statistischer Test für Gruppen- und Einzelanalyse	28
4.3.7 Zeitlicher Verlauf und Amplitudenbestimmung	30
4.3.8 Analyse der Amplitudengrößen	31
5 Ergebnisse	32
5.1 Auswahl der ROI in der Gruppenanalyse	32
5.1.1 ROI-Abgleich der Gruppenanalyse mit den Datensätzen der einzelnen Probanden	39
5.1.2 Bestimmung der Amplitudengröße des zeitlichen Verlaufs	44
5.2 Modulation des BOLD-Signals durch den Reiz in Abhängigkeit seiner Dauer	51
6 Diskussion	53
6.1 Regionen, die auf somatosensible Stimulation reagieren	53
6.2 Lokale Erregungsschwerpunkte bei unterschiedlicher Reizdauer	57
6.3 Die Verteilung der aktivierten Cluster nach der Signalstärke	58
6.4 Die Signalstärke in Abhängigkeit von der Reizdauer	58
6.5 Habituation	60
6.6 Ist der BOLD-Effekt geeignet um Gehirnaktivität zu messen?	63
7 Schlussfolgerung	69
8 Literatur- und Quellenverzeichnis	71
9 Anhang	77
9.1 Curriculum Vitae	77

<u>9.2 Danksagung.....</u>	<u>79</u>
<u>9.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....</u>	<u>80</u>

1 Zusammenfassung

Durch die Verbesserung der technischen Möglichkeiten des Magnetresonanztomographen und die Entdeckung des *blood oxygenation level dependent*-Effekt (BOLD-Effekt), steht eine Untersuchungsmöglichkeit zur Verfügung, die ein völlig neues Feld der Grundlagenforschung im Bereich der funktionellen Abläufe des Zentral-Nervensystems eröffnet. Im kurzen Zeitraum von der Entwicklung im Jahre 1977 bis heute wurde einer Vielzahl an Fragestellungen nachgegangen. Im Bereich des somatosensiblen Systems waren dies insbesondere die Schmerzverarbeitung und die unterschiedlichen zentralen Reaktionen auf somatosensible Stimuli verschiedenster Stärke. Dabei wurde der Einfluss der Signallänge vernachlässigt. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass eine Verkürzung der Stimulationsdauer eine verminderte Signalstärke nach sich zieht. Ob jedoch die Reizdauer auch einen Einfluss auf die Anzahl der im Gehirn aktivierten Gebiete besitzt, ist nicht eingehend nachgeprüft worden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Reiz-*setup* gewählt, das Stimuli von drei verschiedenen Längen beinhaltet. Die Reizstärke blieb dabei jedoch konstant. Das Reiz-*setup* bestand im Einzelnen aus einer Block-Stimulation von 25 Sekunden, einer *event-related*-Stimulation von 2,5 Sekunden und einer *event-related*-Stimulation von 0,3 Sekunden Länge. Per Elektrostimulator wurde der rechte *N. medianus* proximal des Handgelenkes gereizt. Durch einen Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla wurde die zentrale BOLD-Signalantwort gemessen. Anschließend erfolgten die Aufarbeitung und statistische Auswertung der ermittelten Daten mit einer Software (LIPSIA).

In den gemessenen Daten wurden 14 Regionen identifiziert, die bei der angewandten Stimulation mit Aktivität reagierten. Für diese wurde anschließend der zeitliche Verlauf des BOLD-Signal berechnet. Es wurde jeweils die maximale Signalstärke ausgemessen und nach Stimulationsart geordnet. Daraus ergab sich für jede der 14 Regionen eine gemittelte absolute Signalstärke. Diese Untersuchung führte zu folgenden Ergebnissen: (1) Im Vergleich der aktivierten Gebiete des Zentral-Nervensystems konnte nachgewiesen werden, dass eine Stimulationsdauer von mittlerer Länge im Vergleich zu längeren bzw. kürzeren Stimulationsdauern eine signifikant höhere Anzahl an Regionen aktiviert. Es konnte weiter gezeigt werden, dass kein einfaches proportionales Verhältnis zwischen Reizdauer und Signalstärke besteht. Dieses Ergebnis sollte bei der Planung und Festlegung eines Paradigmas zukünftig mit in Betracht gezogen werden. (2) Im ipsilateralen primären somatosensiblen Kortex konnte eine Deaktivierung beobachtet werden,

die proportional zur absoluten Aktivierung der kontralateralen Gegenseite ausgeprägt ist. Eine Ursache für die zeitgleiche Deaktivierung ist bisher nicht bekannt. (3) Bei der Suche nach habituierendem Verhalten wurde in zwei Regionen Anzeichen für ein solches beobachtet. Zum einen handelt es sich dabei um die oben beschriebene deaktivierte Region im ipsilateralen Kortex, und zum anderen ist dies eine Region im Grenzgebiet von Brodmann Area 5 und 7. Da die beiden aufgezählten Regionen nicht zum traditionellen somatosensiblen Kortex gehören, ist eine Habituation an diesen Orten und ihre genaue Funktion von besonderem Interesse.

2 Einleitung

„Was geht in deinem Kopf vor?“ – Diese Frage stellen sich Menschen seit Jahrtausenden. In den verschiedenen Kulturen und Religionen gibt es viele unterschiedliche Erklärungsversuche auf diese Frage. Mit den ersten anatomischen Studien versucht der Mensch sich unter wissenschaftlichen Aspekten Klarheit darüber zu schaffen, wie der eigene Körper und insbesondere das Gehirn funktioniert. Seit dem Ende der 1980er Jahre besteht die Möglichkeit, gezielt funktionelle Abläufe des Gehirns zu untersuchen. Der technische Fortschritt bis zum heutigen Tage eröffnet neue Aussichten, ablaufende Prozesse des Gehirns bei verschiedenen Aufgaben zu untersuchen und ältere Ergebnisse zu verifizieren bzw. neu zu beurteilen.

2.1 Klassifikation nach Brodmann

Am Ende des 19. und zum Anfang des 20. Jahrhunderts war die histologische Aufarbeitung die Methode der Wahl, um Struktur und teilweise die Funktion einzelner Organe zu untersuchen. Im Jahre 1909 wurde durch K. Brodmann die gesamte Großhirnrinde systematisch nach histologischen Gesichtspunkten klassifiziert und in entsprechende *Brodman Areas* (s. Abb. 1) eingeteilt (Brodman 1909). Da man zu diesem Zeitpunkt nur grob die Aufgaben der einzelnen Hirnanteile kannte, war es noch nicht möglich, Struktur und Funktion miteinander zu verbinden. Durch folgende Untersuchungen konnte Jahre später gezeigt werden, dass viele funktionellen Einheiten mit den histologischen *Brodman Areas* übereinstimmen. Aus diesem Grund ist die Einteilung nach Brodmann bis zum heutigen Tage gültig und beweist den engen Zusammenhang zwischen Histologie und Funktion.

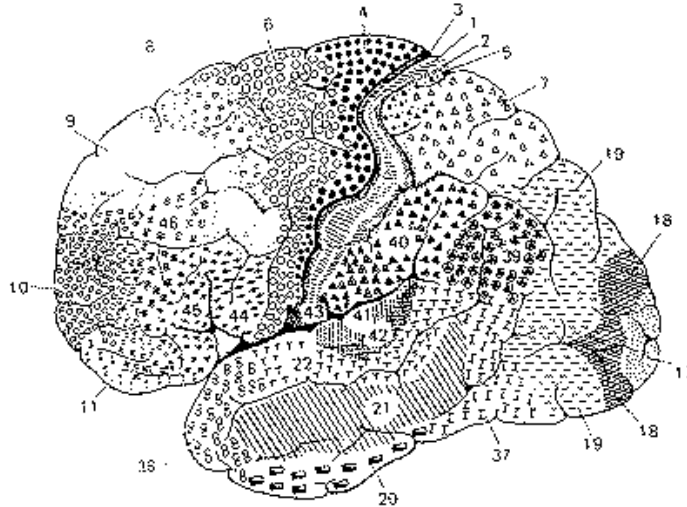


Abbildung 1: Karte der zytoarchitektonischen Regionen der Großhirnrinde (Einteilung nach Brodmann 1909)

2.2 Entwicklung der radiologischen Techniken zur Untersuchung des ZNS

Neben der histologischen Untersuchung besteht seit 1895 mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm C. Röntgen eine bahnbrechende Möglichkeit, den menschlichen Körper zu untersuchen. Hiermit wurde der Grundstein der klinisch-diagnostischen Radiologie gelegt. Seitdem war es möglich, Momentaufnahmen des lebenden Organismus anzufertigen. Schnell bildete die Röntgenaufnahme im klinischen Alltag eine unersetzliche diagnostische Maßnahme. Die Technik der Röntgengeräte wurde kontinuierlich weiterentwickelt, das Grundprinzip jedoch blieb bis zum Anfang der 1970er Jahre unverändert. Der Nachteil der Röntgenaufnahme, abgesehen von der Strahlenbelastung, besteht darin, dass dreidimensionale Objekte auf eine zweidimensionale Fläche abgebildet werden und organische Anteile nur schlecht zu beurteilen sind. Die Erfindung der Computertechnologie ermöglichte 1968 die Entwicklung der Computertomographie (CT) durch Godfrey Hounsfield. Es werden ebenfalls Röntgenstrahlen eingesetzt, die das zu messende Objekt jedoch aus verschiedenen Richtungen durchleuchten. Aus der Abschwächung der einzelnen Strahlen lässt sich mit einem Computer errechnen, welche Dichte unterschiedliche Objekte an untersuchten Stellen aufweisen. Aus den Dichteunterschieden können anschließend Schichtbilder bzw. 3D-Modelle berechnet werden. Wie bei der

konventionellen Röntgendiagnostik ist es auch mittels CT nicht möglich, funktionelle Prozesse im menschlichen Körper ohne exogenes Agens abzubilden. Nichts desto trotz ist das CT aufgrund seiner relativ geringen Kosten und hohen flächendeckenden Verfügbarkeit eine der Säulen der klinisch-radiologischen Diagnostik.

1946 machten Felix Bloch und Edward Mills Purcell unabhängig voneinander eine Entdeckung, die ca. 30 Jahre später das bildgebende Verfahren in der klinischen Radiologie erneut revolutionieren sollte: die nuklearmagnetische Resonanz (NMR) in festen Körpern. Es resultierte die Magnetresonanz-Spektroskopie, eine Untersuchung zur Analyse von chemischen Strukturen und Reaktionsabläufen. Erst 1973 wurde diese Untersuchungsmethode durch Paul Lauterbur zum bildgebenden Verfahren weiterentwickelt, das in der Lage war, organische Strukturen graphisch darzustellen (Lauterbur 1973). Das erste Bild mit einem Magnetresonanztomographen (MRT) eines Menschen wurde dann vier Jahre später von Sir Peter Mansfield aufgenommen (Mansfield und Maudsley 1977). Von nun an wurde die neue Technik zur medizinischen Untersuchung genutzt. Erstmals bestand die Möglichkeit, höher auflösende Bilder mit stärkeren Kontrasten von Patienten zu erstellen, als es bis dahin mit dem CT möglich war. Außerdem besteht im Gegensatz zum CT bei der MRT-Technik keine Strahlenbelastung, nachteilig dagegen ist bis zum jetzigen Zeitpunkt der relativ hohe Preis und die geringere Verfügbarkeit.

Mittels eines exogenen Kontrastmittels und dem Wissen über die zerebrovaskuläre Hämodynamik können Rückschlüsse über die intrazerebralen bzw. neuronalen Abläufe getroffen werden. Durch die Invasivität und erschwerte Durchführung dieser Untersuchung ist ihre Anwendung jedoch limitiert. Dies änderte sich mit der Entdeckung von Hämoglobin als endogenes Kontrastmittel. Im Jahre 1982 stellte Thulborn fest, dass sich Hämoglobin in Blutproben in Abhängigkeit vom Oxygenierungsgrad in seinem MRT-Signal unterschiedlich darstellt (Thulborn et al. 1982). Die gleiche Entdeckung wurde 1990 von Ogawa *in vivo* an Probanden gemacht (Ogawa et al. 1990a). Die Eigenschaft des Hämoglobins, unterschiedliche MRT-Signale zu verursachen, wurde *blood oxygenation level dependent* (BOLD)-Effekt genannt. Unter Berücksichtigung des Wissens über die Hämodynamik, kann der BOLD-Effekt dazu genutzt werden, Aktivität von Neuronen *in vivo* zu bestimmen. Damit kann der neuronale Status der Aktivität bei verschiedenen Aufgaben gemessen und Erkenntnisse über die Funktionen des Hirns gewonnen werden. Zu Beginn der Nutzung des BOLD-Effekts wurden einfache Paradigmen mit An-Aus-Aufgaben (*On-Off-tasks*) untersucht. Der Grund dafür war die lange Dauer, die zur Datenerhebung benötigt wurde. Mit dem technischen Fortschritt konnten immer

schnellere Messungen durchgeführt und schließlich ereignisbezogene (*event-related*) Paradigmen untersucht werden. Anfangs zeigte sich hierbei unabhängig von der Qualität des Reizes ein fast proportionaler Zusammenhang von Reizstärke zu Signalstärke (Bandettini et al. 1992, Kwong et al. 1992a, Hoppel et al. 1993, Ogawa et al. 1992). Bei Untersuchungen mit geringeren Reizstärken dagegen ergab sich kein linearer Zusammenhang (Blamire et al. 1992). Die Ursache für die verschiedenen Antwortmöglichkeiten des Gehirns auf Reize unterschiedlicher Dauer ist noch nicht völlig geklärt.

2.3 Das somatosensible Systems

Nach der klassischen Vorstellung über das somatosensible System lassen sich alle sensiblen Informationen in Propriozeption, grobe Druck-, Tast-, Temperatur-, Schmerz-, und epikritische Empfindungen (genaue Lokalisation und Druck) einteilen. Für jede einzelne Qualität gibt es einen oder mehrere Rezeptoren, die sie in der Peripherie aufnehmen. Alle somatosensiblen Eindrücke sind entweder eine reine Empfindung dieser Qualitäten oder eine komplexe Kombination vieler. Zu berücksichtigen ist dabei auch, dass die Erwartungshaltung bei Empfindungen eine Rolle spielt. Als Beispiel sei hier die subjektive Einteilung von Schmerzintensität zu nennen. Wird die Aufmerksamkeit auf ein Schmerzereignis gerichtet, dann wird dieses als subjektiv schmerzhafter wahrgenommen.

Für die Weiterleitung eines somatosensiblen Impulses aus der Körperperipherie gibt es drei grundlegende Leitungsbahnen, die ihn nach zentral weiterleiten können: die Kleinhirn-Seitenstrangbahnen (*Tractus spinocerebellaris anterior et posterior*), die Hinterstrangbahnen (*Fasciculus cuneatus et gracilis*) und die sensiblen Vorderseitenstränge (*Tractus spinothalamicus anterior et lateralis*). Im Folgenden wird der Verlauf jeder Leitungsbahn einzeln nach seinen weitergeleiteten Qualitäten beschrieben. Begonnen wird mit der Leitungsbahn zur Weiterleitung der Propriozeption. Über Muskelspindeln und Sehnenorgane wird die Information über die Stellung und Lage der Muskulatur vom ersten Neuron aufgenommen. Es erstreckt sich vom Rezeptor, den peripheren Fortsatz, über das pseudounipolare Perikaryon im Spinalganglion hin bis zum zentralen Fortsatz, der über die Hinterwurzel (*Radix posterior*) in das Rückenmark eintritt. Die zentralen Fortsätze steigen im Hinterhorn des Rückenmarks auf, bis sie den *Nucleus*

dorsalis (*Nucleus thoracicus posterior*) und *Nucleus proprius* erreichen. Hier wird die Erregung vom ersten auf das zweite Neuron umgeschaltet. Von diesen beiden Kernen entspringen die Kleinhirn-Hinterstrangbahnen (*Tractus spinocerebellaris*). Sie werden in einen anterioren und einen posterioren Anteil unterschieden. Der posteriore *Tractus spinocerebellaris* steigt gleichseitig im Seitenstrang auf, wogegen der aufsteigende anteriore *Tractus spinocerebellaris* gleichseitige und gekreuzte Teile besitzt. Alle gekreuzten Leitungsbündel ziehen vor dem Eintritt in das Kleinhirn wieder zurück auf die ipsilaterale Seite, so dass nur Afferenzen aus dem ipsilateralen Rückenmark in die ipsilaterale Hemisphäre des Kleinhirns gelangen. Der *Tractus spinothalamicus anterior* gelangt dabei über den *Pedunculus cerebellaris superior* und der *Tractus spinothalamicus posterior* über den *Pedunculus cerebellaris inferior* in das Kleinhirn.

Als nächstes folgen die Leitungsbahnen der protopathische Sensibilität (Tast-, Temperatur-, Schmerz- und grobes Druckempfinden). Neben spezifischen Rezeptoren, wie bei der Propriozeption, werden bei der protopathischen Sensibilität auch freie Nervenenden genutzt, um beispielsweise Schmerzempfindungen aufzunehmen. Die Weiterleitung der Erregungen entlang des ersten Neurons gleicht der der Propriozeption. Über die Hinterwurzel treten die zentralen Fortsätze der Afferenzen in das Rückenmark ein. Mit Ausnahme der schmerzleitenden Bahnen werden alle restlichen Bahnen im Hinterhorn auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Schmerzafferenzen steigen erst ein bis zwei Rückenmarkssegmente auf, um dann in der *Substantia gelatinosa* auf das zweite Neuron umgeschaltet zu werden. Nach der Verschaltung kreuzen dann die Leitungsbahnen der protopathischen Sensibilität durch die *Commissura alba* auf die kontralaterale Seite und ziehen als *Tractus spinothalamicus* im Vorderseitenstrang zum Thalamus.

Die dritte Gruppe ist die der Hinterstrangbahnen (*Fasciculus cuneatus et gracilis*). Ihre Qualität ist die epikritische Sensibilität (genaue Lokalisation und Druck). Zur Aufnahme dieser existiert eine große Anzahl von verschiedenen Rezeptoren. Die Rezeptoren unterscheiden sich in der Zeit ihrer Adaptation und in ihrer Sensibilität auf epikritische Reize. Es wird durch die Rezeptoren nur eine Teilqualität kodiert und nach zentral weitergeleitet. Beispiele für Teilqualitäten sind das Vibrationsempfinden und die Druckveränderung pro Zeit. Zur Übersicht sind hier nur einige Rezeptortypen genannt: schnell adaptierende Rezeptoren wie Vater-Pacini-Körperchen und Golgo-Mazzoni-Körperchen oder langsam adaptierende Ruffini-Körperchen. Aus diesen oder ähnlichen peripheren Rezeptoren wird eine epikritische Information über die Spinalnerven in das Rückenmark zusammen mit den beiden anderen Leitungsbahnen geführt. Sie werden nicht direkt

im Hinterhorn umgeschaltet, sondern steigen als Hinterstrangbahnen zum *Nucleus cuneatus et gracilis* auf. Dort werden sie auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Fasern der zweiten Neurone bilden zusammen den *Lemniscus medialis* und kreuzen in der *Decussatio lemniscorum* auf die kontralaterale Gegenseite, um dann weiter zum Thalamus zu laufen.

Als zusätzliche Leitungsbahn für den Gesichtsbereich ist noch der *Nervus trigeminus* zu nennen. Seine drei Äste entspringen aus dem *Ganglion trigeminale*. Dort sitzen die Perikarya der somatosensiblen Neurone. Sie leiten mit ihren nach zentral reichenden Fortsätzen eine Erregung zu einem Kernkomplex, der aus dem *Nucleus spinalis*, dem *Nucleus principalis* und dem *Nucleus mesencephalicus* besteht, weiter. Nach der Umschaltung in diesen Kernen lagern sich die Leitungsbahnen des zweiten Neurons an den *Lemniscus medialis* an, kreuzen auf die Gegenseite und ziehen mit ihm zum Thalamus.

Der Thalamus ist die folgende Station an der die epikritischen und protopathischen Informationen vom zweiten auf das dritte Neuron umgeschaltet werden. Dies trifft nicht für Erregungen zu, die durch den *Tractus spinocerebellaris* geleitet werden, da dieser im Kleinhirn endet. Der somatosensible Anteil des Thalamus besteht aus den beiden Kernen *Nucleus ventralis posteromedialis* (VPM) und *Nucleus ventralis posterolateralis* (VPL). Die Leitungsbahnen aus dem *Nervus trigeminus* ziehen dabei zum posteromedialen Kern, wogegen die Fasern des Rückenmarks zum posterolateralen Kern führen. Eine Sonderstellung nehmen hier die schmerzleitenden Bahnen ein. Sie sind zusätzlich zu den Kernen des VPL und VPM noch mit anderen unspezifischen Thalamuskernen, beispielsweise der anterioren Kerngruppe verschaltet. Im Gegensatz zu den anderen Wahrnehmungen wird Schmerz wahrscheinlich schon erstmals auf Thalamusebene wahrgenommen. Nach der Umschaltung auf das dritte Neuron zieht ein großer Teil seine Axone durch die *Capsula interna* zum primären somatosensiblen Cortex in den *Gyrus postcentralis*. Dabei gilt, dass die afferenten Informationen wegen der Kreuzung der Leitungsbahnen auf die Gegenseite, aus der kontralateralen Körperseite stammen. Erst nachdem ein somatosensibles Signal den primären somatosensiblen Cortex (SI) erreicht hat, wird es wahrgenommen. Durch die Verschaltung der afferenten Leitungen der dritten Neurone kommt es zu einer somatotopen Gliederung in SI, bei der Körperteile mit hoher Rezeptordichte überproportional repräsentiert sind. SI erstreckt sich von der medialen Mantelkante über den *Gyrus postcentralis* bis zum *Sulcus lateralis*. Eingeteilt nach seiner Histologie umfasst SI nach Brodmann die Area 1, 2 und 3. In SI werden die afferenten Impulse vielfach umgeschaltet und weiter in den bilateralen, sekundären somatosensiblen Cortex (SII) geleitet. Zu SII gehören nach

Brodmann die Area 5, 7, 40 und 43 sowie insuläre Anteile. Hier werden die ankommenden Reize, die in SI wahrgenommen wurden, bewertet, interpretiert und mittels Assoziationsfasern mit dem restlichen Hirn verknüpft (Trepel 1999, Zilles und Rehkämper 1998).

Trotz der intensiven Bemühung und zahlreicher Studien zum somatosensiblen System sind die Abläufe und Prozesse nicht gänzlich aufgeklärt. Widersprüchliche Ergebnisse in Studien an Tieren, Probanden und Patienten werfen eine Anzahl an Fragen auf, auf die es bisher noch keine ausreichenden Antworten gibt. Exemplarisch folgen kurz einige solcher Fragen: Ändert sich in Abhängigkeit der Dauer eines Reizes die Anzahl der Hirnareale, die mit einer Erregung reagieren? Ist es möglich eine ipsilaterale Erregung der Thalamuskern durch Elektrostimulation zu verursachen? Welche Rolle spielen die Insel und der *Gyrus cinguli* bei schmerzloser Stimulation? Um die Grundlagen besser zu verstehen, befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Elektrostimulation von Nerven und der Messung des BOLD-Effekts in Abhängigkeit zur Stimulationsdauer.

3 Zielsetzung

Das Ziel der Arbeit ist es, zur Aufklärung der Funktion des somatosensiblen Systems beizutragen. Dabei steht der Zusammenhang von Reizdauer und neuraler Aktivität im Vordergrund.

Der Schwerpunkt liegt auf der Modulation von Reizqualität und Signalquantität. Der Ort der Stimulation liegt dabei in der Peripherie des Nervensystems, wogegen die Reaktion mittels funktionellem Magnetresonanztomograph (fMRT) als BOLD-Signal zentral (ZNS) gemessen wird. Um dies untersuchen zu können, wurden die Probanden drei verschiedenen somatosensiblen Reizmustern jeweils an der gleichen Stelle ausgesetzt. Die drei unterschieden sich lediglich in ihrer Stimulusdauer (absolute Dauer des Stimulus). Im Einzelnen handelte es sich um ein Reizmuster mit *block-design* (Block - 25 Sekunden Stimulusdauer), ein Reizmuster mit *long-event-design* (Ev100 - 2,5 Sekunden Stimulusdauer) und ein Reizmuster mit *short-event-design* (Ev10 - 0,3 Sekunden Stimulusdauer). Nach der Messung der BOLD-Antwort des ZNS auf die Stimuli wurden folgende Aspekte betrachtet und ausgewertet:

1. Welche Regionen reagieren auf die Reizmuster mit einer signifikanten Erhöhung des BOLD-Signals?
2. Verändert sich die Lokalisation und Intensität eines BOLD-Signals in Abhängigkeit von der Stimulusdauer?
3. Lässt sich im kontralateralen postparietalen Kortex (PPC) ein BOLD-Signal bei einer somatosensiblen Stimulation nachweisen?
4. Ist beim Vergleich der BOLD-Antwort einer Region mit einer Referenzregion, die proportional zur Reizintensität aktiviert wird, eine Habituation zu erkennen?

Sinn dieser Untersuchung ist es, die Regionen des ZNS, die auf somatosensible Reize reagieren, mit der größten Sensibilität, die heutzutage unter klinischen Bedingungen möglich ist, zu lokalisieren. Weiter sollen die gefundenen Regionen auf das Verhalten der Habituation

untersucht werden. Zusätzlich werden Regionen auf somatosensible Aktivität hin untersucht, bei denen bisher nur selten Aktivität nach somatosensiblen Input gefunden wurde.

4 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Untersuchung über die zentralneuronale Antwort des primären und sekundären somatosensiblen Systems sowie extrakortikaler Regionen auf Elektrostimulation von verschiedener Länge durchgeführt.

4.1 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Am Max- Planck- Institut (MPI) für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig wurde mit einem Magnetresonanztomographen die Veränderung der parenchymalen Sauerstoffkonzentration im Zentral-Nervensystem (ZNS) unter drei verschiedenen Bedingungen im Vergleich zu Ruhe gemessen.

4.1.1 Physikalische Grundlagen des MRT

Um verstehen zu können, wie mit der Magnetresonanztomographie Schnittbilder des menschlichen Körpers entstehen, ist es hilfreich, sich mit grundsätzlichen physikalischen Phänomenen auseinander zu setzen.

Ein erstes wesentliches Phänomen ist der Spin, der Eigendrehimpuls, eine „innere“, nur quantenmechanisch beschreibbare Eigenschaft von Elementarteilchen. Wenn Protonen oder Neutronen einen Kern bilden, finden sich diese zu Paaren mit entgegengesetztem Spin zusammen. Somit weisen Atome, die eine ungerade Nukleonenzahl besitzen (zum Beispiel ^1H , ^{17}O , ^{31}P), einen Gesamtspin auf, der von Null verschieden ist. Atome mit gerader Nukleonenzahl weisen einen Gesamtspin von Null auf. Der Spin ist eine rein quantenphysikalische Eigenschaft der Elementarteilchen und ist nicht zu verwechseln mit der makroskopischen Vorstellung von Drehimpulsen. Alle Neutronen und Protonen besitzen denselben Spin. Dieser ist immanent mit ihrer Eigenschaft verbunden, Protonen oder Neutronen zu sein. Verbunden mit dem Gesamtspin eines Kerns ist die Eigenschaft eines magnetischen

Dipolmomentes. Durch diesen tritt der Atomkern in Wechselwirkung mit dem ihn umgebenden Magnetfeld. In der Diagnostik mittels MRT eignen sich Wasserstoffprotonen wegen ihrer Häufigkeit im menschlichen Körper und der relativen Sensitivität am besten.

In vivo liegen die Wasserstoffkerne (Protonen) bei natürlichen Bedingungen in einem ungeordneten Zustand vor. Daraus resultiert eine magnetische Neutralität des menschlichen Körpers nach außen hin. Wenn der Körper einem starken Magnetfeld (Hauptmagnetfeld) ausgesetzt wird, richten sich die Protonen entlang einer Achse zu dessen Feldlinien aus (s. Abb. 2). Hierbei ist zu beachten, dass die Protonen sich nicht exakt parallel oder antiparallel im magnetischen Feld ausrichten, sondern ihre Spinachse immer in einem bestimmten Winkel um die Feldlinien des Magnetfeldes „kreiseln“. Dies wird als Präzession bezeichnet. Die Frequenz der Präzession (Lamorfrequenz), mit der die Protonen um die Achse der Feldlinien rotieren, ist proportional zur Feldstärke. Für Wasserstoffprotonen beträgt dieser „Gyromagnetische Verhältnis“ genannte Proportionalitätsfaktor 42,5 MHz/T.

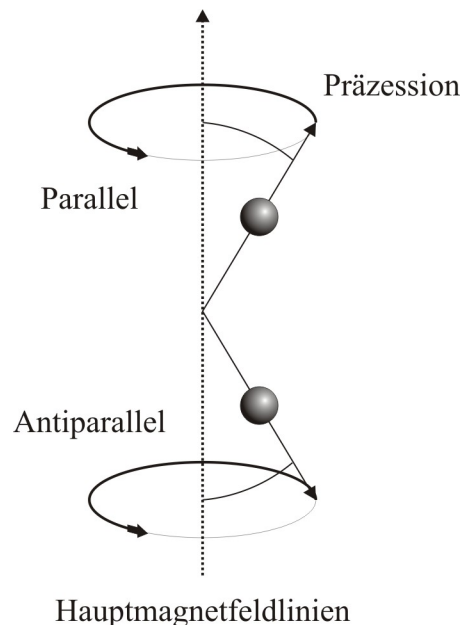


Abbildung 2: Ausrichtung der Protonen im Hauptmagnetfeld

Zwei Protonen mit ungerader Nukleonenzahl, die einem starken Hauptmagnetfeld ausgesetzt sind, kreiseln in parallelen bzw. antiparallelen Zustand entlang der Hauptmagnetfeldlinien-Achse. Der Winkel zwischen Hauptfeldlinien und Spinachse ist dabei abhängig von der Stärke des Hauptmagnetfeldes. Diese Eigenschaft wird Präzession genannt.

Die Ausrichtung der Protonen oder Neutronen ist in zwei, den energieärmeren parallelen und den energiereicheren antiparallelen Zustand, möglich. Nach der Boltzmann-Verteilung wird der

parallele Zustand geringfügig häufiger eingenommen als der antiparallele Zustand (1000000 : 1000007). Dies führt zu einer schwachen, aber makroskopischen Magnetisierung der Probe. Dieses lokale magnetische Moment ist proportional zur lokalen Spindichte und damit abhängig von der lokalen Dichte der Protonen, da viele Protonen zu einer hohen und wenige zu einer geringen Spindichte führen.

Wird nun ein Hochfrequenzimpuls (HF) mit der gleichen Frequenz wie die Larmorfrequenz von einer Antenne auf die Protonen ausgesandt, löst dies eine Resonanz aus (s. Abb. 3 [1]). Die Resonanz besteht aus zwei Vorgängen. (1) Einige Protonen werden in ihrer Summe aus dem parallelen Zustand angeregt und in den antiparallelen Zustand überführt (Anregung). (2) Durch die Einstrahlung der Hochfrequenz wird eine Synchronisation ausgelöst. Synchronisation bedeutet, dass die Spinachsen aller Protonen eines Energiezustandes auf der gleichen Position ihre Kreisbahn durchlaufen; sie sind in eine gemeinsame Phase gebracht (Phasierung) (s. Abb. 3 [2]). Durch diese Veränderungen wird der magnetische Gesamtvektor ausgelenkt. Der longitudinale Anteil des magnetischen Gesamtvektors nimmt ab, während der transversale Anteil zunimmt. Nach der Beendigung des Hochfrequenz-Impulses fallen die Protonen wieder in ihren vorherigen Zustand zurück. Die Synchronisation geht verloren (Dephasierung), es stellt sich wieder das alte Verhältnis von parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen ein und der magnetische Gesamtvektor nimmt wieder seine Ausgangsposition ein (Relaxation) (s. Abb. 3 [3-5]).

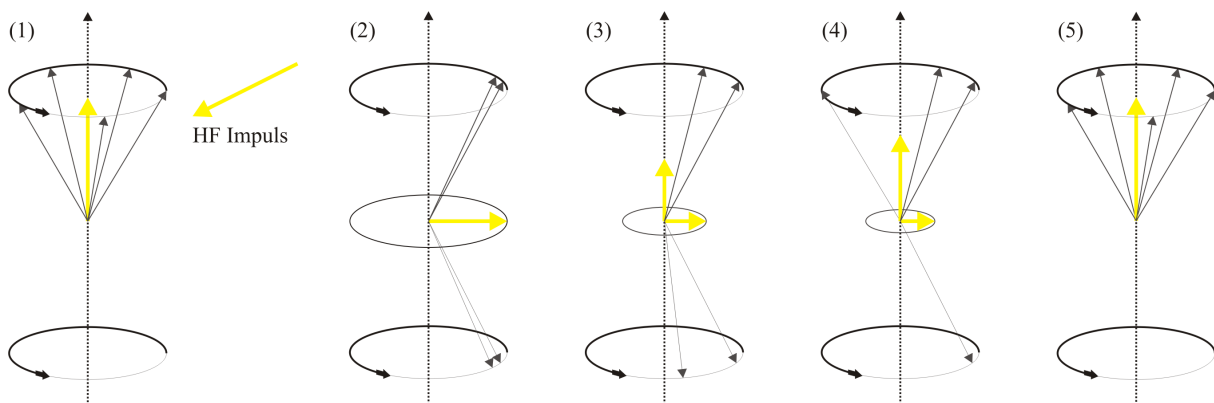


Abbildung 3: Wirkung eines Hochfrequenzimpulses auf die magnetischen Vektoren

magnetische Vektoren (Gelb), netto Spinachsen (Hellgrau), HF (Hochfrequenz), (1) Situation vor HF Impulseinfluss, (2) Situation unmittelbar nach Einstrahlung des HF Impulses, (3) – (5) Phasierung geht verloren und magnetische Vektoren kehren zu ihrem Ursprung zurück, [nach Schild]

Die Relaxation kann in die zwei Anteile, T_1 -Relaxation (longitudinale Relaxation) und T_2 -Relaxation (transversale [T_2]-Relaxation), zerlegt werden. Die T_1 -Relaxation beschreibt die

Wiederzunahme des Vektors der Längsmagnetisierung (Longitudinalachse) entlang des magnetischen Feldes. Als TR-Relaxation oder T_2 -Relaxation wird die Abnahme der Quermagnetisierung (Transversalachse) des ausgelenkten Gesamtvektors bezeichnet. Die beiden Anteile der Relaxation sind von einander unabhängig.

Bei der Relaxation wird vom Atom ein Signal auf seiner Resonanzfrequenz emittiert. Die zuvor zugeführte Energie wird wieder abgegeben. Der ausgesendete Impuls stellt das Rohmaterial zur Erzeugung des Kontrastbildes dar.

Per Definition ist die T_1 -Zeit der Zeitraum, in dem 63% der synchronisierten Wasserstoffprotonen vom angeregten Zustand zum relaxierten Ausgangszustand zurück fallen. Dabei verändert der Gesamtmagnetisierungsvektor seinen Ausschlag wieder in Richtung des Hauptmagnetfeldes. Die Dauer der T_1 -Zeit ist abhängig davon, wie schnell die Protonen ihre aufgenommene Energie wieder abgeben. Beeinflusst wird dies vom Gewebe, in dem sie sich befinden (Spin-Gitter-Relaxation).

Die Abnahme der Gesamtmagnetisierung in der transversalen Ausrichtung wird in der T_2 -Zeit beschrieben. Je mehr Protonen sich nach der Anregung in Phase befinden, desto größer ist seine Ausprägung. Abhängig ist dies von der Anzahl der Protonen in Phase, vom extern angelegten Magnetfeld und von der Beeinflussung der einzelnen Spins (internes Magnetfeld) untereinander. Die T_2 -Zeit wird deshalb auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Je freier das Medium ist, in dem sich die Protonen befinden, desto weniger interferieren die internen Magnetfelder miteinander; entsprechend wird eine längere T_2 -Zeit gemessen.

Anhand der Dauer der T_1 - und T_2 -Zeiten kann mittels eines leistungsfähigen Rechners ein Kontrastbild berechnet und als Schichtaufnahme dargestellt werden (*Fourier-Transformation*). Die einzelnen Schichtaufnahmen lassen sich dann zu dreidimensionalen virtuellen Modellen zusammensetzen.

4.1.2 *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) Effekt

Desoxygeniertes Hämoglobin (desHb) ist paramagnetisch. Wird es dagegen mit Sauerstoff oxygeniert (oxyHb) wird es diamagnetisch. Bei einer MRT-Aufnahme einer Blut-Probe ist es von der Konzentration des desHb abhängig, wie der Kontrast ausfällt. Je mehr desHb sich in der

Probe befindet, desto stärker interferiert das Magnetfeld des desHb mit dem des MRT-Gerätes und die T_2 -Relaxationszeit wird verändert (Thulborn et al. 1982). Dieser Effekt wird als *blood oxygenation level dependent* (BOLD) Effekt bezeichnet. In intaktem Gewebe wird dieser Effekt nicht nur durch das Blut in den Gefäßen, sondern auch durch das Zellgewebe um die Gefäße herum verursacht (Ogawa et al. 1990b).

4.1.3 Funktionsweise des funktionellen MRT (fMRT)

Unter physiologischen Bedingungen steigt die Konzentration von desHb im Verlauf des arteriellen zum venösen Schenkel um bis zu 40 %. Dies führt bei MRT-Aufnahmen zu einer Abnahme des BOLD-Signals um bis zu 8 %. Bei Untersuchungen des BOLD-Effekts im ZNS mit erhöhter Aktivität ergibt sich ein scheinbarer Widerspruch. Mit Zunahme der Aktivität steigt auch die Intensität des BOLD-Signals an, obwohl eine erhöhte Aktivität mit einem größeren Sauerstoffverbrauch und einer Zunahme von desHb einhergehen müsste. Die Beobachtung verläuft aber gegensätzlich, das heißt trotz eines stärkeren Sauerstoffverbrauchs und eines vermeintlichen desHb-Anstiegs kommt es zu einer Zunahme des BOLD-Signals (Kwong et al. 1992a, Kwong et al. 1992b). Die Erklärung für diese Unstimmigkeit liegt in der Tatsache, dass sich die Konzentration von desHb aus zwei Zusammenhängen, einem biophysikalischen und einem physiologischen, zusammensetzt. (1) Bei biologischer Aktivität steigt der Sauerstoffverbrauch, und das gebildete desHb in und um die Gefäße herum verringert das MRT-Signal, (2) bei Hirnaktivität sinkt aber gleichzeitig die Sauerstoffextraktionsfraktion. Die Sauerstoff-Extraktionsfraktion gibt an, wie viel Prozent des angebotenen Sauerstoffs im Blut durch Diffusion von den Zellen entnommen wird. Die Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion und der Anstieg des absoluten desHb ist nur möglich, wenn gleichzeitig der lokale zerebrale Blutfluss überproportional und mit ihm das zerebrale Blutvolumen ansteigt. Mit anderen Worten: wird von den Zellen des ZNS bei neuronaler Aktivität mehr Sauerstoff verbraucht, steigt dadurch die absolute Konzentration des desHb. Zum gleichen Zeitpunkt steigt in größerem Maße der Blutfluss; die relative Konzentration von desHb nimmt damit ab. Das desHb verliert durch seine relative Abnahme seinen verringernenden Effekt auf das BOLD-Signal (Spin-Spin-Relaxation). Das

Ergebnis ist ein Anstieg des BOLD-Signals. Aus diesen Überlegungen kommt man zu dem Schluss, dass bei neuronaler Erregung das BOLD-Signal ansteigt.

4.1.4 Messgerät

Für die Messung des BOLD-Signals und der anatomischen Aufnahmen wurde der 3 Tesla starke MRT-Scanner Medspec 30/100 der Firma Bruker, Ettlingen, benutzt. Der Reizgeber war ein Constant Current Stimulator DS7A der Marke Digitimer Ltd. (Welwyn Garden City, Hertfordshire, England).

4.2 Auswertung mit LIPSIA

4.2.1 Vorverarbeitung

Tabelle 1: Übersicht der Vorverarbeitung

Einzelner Proband	Gruppe
<ul style="list-style-type: none">• Koregistrierung zur Erstellung der Transformationsmatrix (<i>vr3d</i>)• Bewegungskorrektur (<i>vmovecorrection</i>)• Korrektur der Erfassungsverzögerung (<i>vslicetime</i>)• Basislinienkorrektur (<i>vbaseline</i>)• Anwendung der Koregistrierung (<i>vfunctrans</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Erstellen der Transformationsmatrix (<i>vr3d</i>)• Lineare Normalisierung der Transformationsmatrix (<i>vnormalize</i>)• Bewegungskorrektur (<i>vmovecorrection</i>)• Korrektur der Erfassungsverzögerung (<i>vslicetime</i>)• Basislinienkorrektur (<i>vbaseline</i>)• Anwendung der Transformationsmatrix (<i>vfunctrans/ vdotrans</i>)• Nichtlineare Normalisierung und Erstellung des Deformationsfeldes (<i>vdemon</i>)• Anwendung des Deformationsfeldes (<i>vdeform</i>)

Zur Analyse der gemessenen Daten wurde das Programm „Leipzig *Image Processing and Statistical Interference Algorithms*“ (LIPSIA) des MPI Leipzig verwendet. Es bietet die Möglichkeit, Vorverarbeitung, Transformation und statistische Auswertung der gemessenen Daten durchzuführen. Die Rohdaten der Messung bestehen aus zwei Anteilen, dem funktionellen und dem anatomischen Anteil. Der funktionelle Anteil besteht im einzelnen aus:

- 1x 2D-MDEFT-Aufnahme, 20 Schichten, 256x 256 Pixel, Voxelgröße 0,75x 0,75x 4 mm
- 1x EPI-Aufnahme, T₁-gewichtet, 20 Schichten, 64x 64 Pixel, Voxelgröße 3x 3x 4 mm
- 900x EPI-Aufnahme, T₂*-gewichtete, 20 Schichten, 64x 64 Pixel, Voxelgröße 3x 3x 4 mm (eigentliche funktionelle Aufnahme)

Für den anatomischen Anteil wurde eine hochauflösende Messung mit den folgenden Spezifikationen durchgeführt:

- 1x hochaufgelöste T₁-gewichtete 3D-MDEFT-Aufnahme, 160 Schichten, 160x200 Pixel, Voxelgröße 1x 1x 1 mm

Aus den vier oben genannten Aufnahmen setzen sich die Rohdaten zusammen, welche für die Weiterverarbeitung benötigt werden. Es stellt sich die Frage, warum vier MRT-Aufnahmen durchgeführt werden müssen, um einen funktionellen und einen anatomischen Datensatz zu erhalten. Zusammen mit den 900 EPI-Scans werden zwei relativ schnelle Aufnahmen, eine 2D-MDEFT- und EPI-T₁-Aufnahmen, hintereinander durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die 2D-MDEFT-Aufnahme, die EPI-T₁-Aufnahme sowie der Anfang der 900 EPI-Aufnahmen die gleiche Ausrichtung besitzen. Unabhängig davon wird zu einem anderen Zeitpunkt eine hochaufgelöste 3D-MDEFT-Aufnahme erstellt. Sie dauert länger, hat aber eine bessere Auflösung und eignet sich damit als anatomische Maske. Um sie als Maske benutzen zu können, muss sie aber geometrisch gleich mit den funktionellen Aufnahmen ausgerichtet sein.

LIPSIA versucht die 2D-MDEFT- und die 3D-MDEFT-Aufnahme optimal aneinander auszurichten (Koregistrierung). Danach werden entstandene Verzerrungen mit Hilfe der EPI-T₁-Aufnahme korrigiert. Damit der Algorithmus optimal funktioniert, besitzen die T₁-gewichteten Aufnahmen (2D-MDEFT-, 3D-MDEFT- und EPI-T₁-Aufnahme) einen ähnlichen Kontrast. Die einzelnen Bearbeitungsschritte von LIPSIA werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

Mit LIPSIA wird eine Transformationsmatrix mittels der Option *vreg3d* erstellt. Hierbei wird die 2D-MDEFT-Aufnahme anhand der anatomischen hochaufgelösten 3D-MDEFT-Aufnahme geometrisch ausgerichtet. Dazu wird die 2D-MDEFT-Aufnahme um die drei Achsen verschoben und rotiert bis eine maximale Übereinstimmung vorliegt. Alle Information über die Koregistrierung werden in der Transformationsmatrix gespeichert. Die funktionellen Daten können nun unverändert vorverarbeitet werden und danach auf die 3D-MDEFT-Aufnahme durch die Transformationsmatrix geometrisch transformiert werden.

Um die Analyse und Auswertung der funktionellen T_2^* -gewichteten EPI-Aufnahmen zu verbessern, sind einige Vorverarbeitungsschritte nötig (s. Tab. 1); die Bewegungskorrektur, die Korrektur der Erfassungsverzögerung und die Basislinienkorrektur.

Zuerst erfolgt die Bewegungskorrektur. Es werden langsame Bewegungen des Probanden während der Aufnahme mit der Option *vmovecorrection* korrigiert. Diese entstehen, wenn bei relativ langen Aufnahmedauern der Proband unbemerkte, langsame Rotationen des Kopfes durchführt.

Darauf folgt die *acquisition delay correction* (*vslicetime* [Korrektur der Erfassungsverzögerung]). Durch das sequenzielle Scannen (Scandauer pro Schicht 100 ms) der Schichten liegen deren Messzeitpunkte mit zunehmendem Fortschritt der einzelnen Scans weit auseinander. Die zeitliche Differenz zwischen erster und letzter Schicht beträgt zwei Sekunden. Deshalb wird die BOLD-Signalstärke zum Zeitpunkt einer Referenzschicht berechnet, damit bei der folgenden Analyse die Signale zum gleichen Zeitpunkt ihres Entstehens ausgewertet werden können.

Als letzter Schritt der Vorverarbeitung erfolgt eine Basislinienkorrektur (*vbaseline*). Da funktionelle Messungen des fMRT oft Schwankungen der Grundlinie aufweisen, ist eine Korrektur erforderlich, wenn man die prozentuale Signalveränderung bewerten will. *Vbaseline* funktioniert dabei wie ein Hochpassfilter mit einer festgelegten Grenzfrequenz.

Nach den oben beschriebenen drei Schritten (Bewegungskorrektur, Korrektur der Erfassungsverzögerung, Basislinienkorrektur) ist die Vorverarbeitung der funktionellen T_2^* -gewichteten EPI-Aufnahmen beendet. Nun muss die Transformationsmatrix auf die korrigierten funktionellen Daten angewandt werden (*vfunctrans*), damit der anatomische 3D-MDEFT-Datensatz die gleiche Ausrichtung, wie der funktionelle Datensatz besitzt und als Maske benutzt werden kann. Das Ergebnis dieser Operation ist der korrigierte, ko-registrierte funktionelle Datensatz, der anschließend in der Analyse ausgewertet werden kann. Die Analyse wird in zwei Teilen getrennt durchgeführt. Zum einen ist dies eine Gruppenanalyse und zum anderen eine

Einzel(fall)analyse. Die Gruppenanalyse wird benötigt um herauszufinden, welche Regionen durchschnittlich auf die verschieden langen Stimuli mit Aktivität reagieren. Im zweiten Schritt werden die anatomischen Strukturen, die reagierten, in jedem einzelnen Probanden-Datensatz erneut nach Aktivität abgesucht. Die aktivierten Zentren dieser Einzelstudie werden dann anschließend genau ausgewertet.

Grundsätzlich wird bei der Vorverarbeitung der Einzel- und der Gruppenanalyse in gleicher Weise vorgegangen. Der einzige Unterschied in der Vorverarbeitung der beiden Gruppen liegt in einer Normalisierung der Daten der Gruppenanalyse, welche bei der Einzelanalyse nicht notwendig ist. Als Normalisierung wird die geometrische Veränderung der Datensätze, funktionelle und anatomische, auf eine einheitliche Größe bezeichnet. Eine Normalisierung ist nötig, weil die Ergebnisse verbessert werden, je ähnlicher die inneren Landmarken (*Gyri* und *Sulci*) und äußeren Abmessungen der einzelnen Probanden sind, die an der Gruppenanalyse teilnehmen. Zur Normalisierung wird die Transformationsmatrix (s. Tab. 1) durch *vnormalize* auf eine Standardgröße vergrößert bzw. verkleinert (lineare Normalisierung). Nach Konvention liegt diese Standardgröße im Talairach-Raum und ihre Ausmaße betragen 135x175x120mm. Das Zentrum (Ursprung xyz 0/0/0) dieses Standardgehirns befindet sich dabei in der oberen Grenze der *Commissura anterior* (AC), die X-Achse verläuft von dort nach dorsal durch die untere Grenze der *Commissura posterior*. Horizontal durch die AC verläuft die Y-Achse, perpendicular zur X-Achse. Die Z-Achse verläuft vertikal von kranial nach kaudal durch AC, perpendicular zur X- und Y-Achse. Das Ergebnis ist eine linear-normalisierte Transformationsmatrix. Die linear-normalisierte Transformationsmatrix wird auf die anatomische 3D-MDEFT-Aufnahme angewendet (*vdotrans*), und es wird ein linear-normalisierter anatomischer Datensatz erstellt.

Aus der Gruppe der linear-normalisierten anatomischen Datensätze wird ein Datensatz ausgewählt, der nach eigenem Ermessen dem Bild eines vorliegenden anatomischen Atlas im Gebiet des *Sulcus centralis* am nächsten kommt (Netter 1997). Dieser Referenz-Datensatz wird beim nächsten Schritt, der nicht-linearen Normalisierung, verwendet. Bei der nicht-linearen Normalisierung werden die äußeren Abmessungen nicht weiter verändert. Sie wurden bereits bei der linearen Normalisierung vereinheitlicht. Anhand des Referenz-Datensatzes werden innere Landmarken der nicht-linear zu normalisierenden anatomischen Datensätze angepasst (*vdemon*). Das bedeutet, dass innere Strukturen, wie *Sulci* und *Gyri* deformiert werden, bis sie maximal dem Referenz-Datensatz entsprechen. Das Ergebnis der nicht-linearen Normalisierung ist ein Deformationsfeld, das alle Informationen der nicht-linearen Normalisierung enthält.

Abschließend wird die linear-normalisierte Transformationsmatrix (*vfunctrans*) und das Deformationsfeld (nicht-linear-normalisiert) (*vdeform*) auf die korrigierten funktionellen Daten (EPI-Aufnahme, T₂*-gewichtete) hintereinander angewendet. Der fertige funktionelle Datensatz bildet die Grundlage für die Analyse. Die Vorverarbeitung für Einzel- und Gruppenanalyse ist damit abgeschlossen.

4.2.2 Analyse

Tabelle 2: Übersicht der Analyse

Einzelner Proband	Gruppe
<ul style="list-style-type: none"> Anwendung des allgemeinen linearen Modells (<i>vglm2</i> - GLM [<i>general linear model</i>]) Kontrastbildberechnung bzw. Signifikanztestberechnung (<i>vglmcon2</i>) Berechnung der Zeitreihen (<i>vtimecourse</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung des allgemeinen linearen Modells (<i>vglm2</i> - GLM [<i>general linear model</i>]) Kontrastbildberechnung bzw. Signifikanztestberechnung (<i>vglmcon2</i>) Anwendung des <i>random effects model</i> (<i>vaverage</i>) Festlegung der „<i>Region(s) of interest</i>“ (ROI – Region(en) von Interesse)

Nachdem die Rohdaten aufbereitet worden sind, kann mit der Analyse (s. Tab. 2) der funktionellen Daten begonnen werden. Da die Einzelanalyse bei dieser Studie die Koordinaten der relevanten Gebiete aus der Gruppenanalyse zur Zeitreihenberechnung braucht, wurde mit der Analyse der Gruppendaten begonnen.

Auf die normalisierten funktionellen Daten (s. 4.2.1 Vorverarbeitung) muss das allgemeine lineare Modell (GLM [*general linear model*]) angewandt werden. Dazu wird die Designmatrix benötigt, die den Verlauf und die Zusammensetzung der Stimuli des Paradigmas beinhaltet (s. 4.3.4 Zusammensetzung der Stimuli). Das GLM basiert auf der vereinfachten Annahme, dass auf jeden Stimulus eine Reizantwort (HRF – *hemodynamic response function* [Hämodynamische Antwortfunktion]) folgt. Das heißt, wenn man den Reizablauf (Designmatrix) kennt, ist man in

der Lage, den theoretischen Verlauf des BOLD-Signals zu berechnen. In Abbildung 4 ist der Inhalt der Designmatrix aufgeführt. Wichtige Inhalte zu den Kommandozeilen werden erklärt.

```

Stimulus Onset Definition:
1 onset: 113.05 288.05 428.05 603.05 738.05
2 onset: 125.55 300.55 440.55 615.55 750.55
3 onset: 3.9 11.7 18.25 23.95 32.15 79.8 83.45 91.5 99.05 ...
4 onset: 38.7 42.55 45.25 50.05 54.75 57.5 61.7 66.5 69.9 ...

Model Structure:
5 model.nscan = 900
6 model.conditions_nb = 4
7 model.regressors_nb = 0
8 model.volterra = 0
9 model.HF_cut = 0
10 model.stochastics_flag = 0
11 model.stochastics_ne = 0
12 model.stochastics_soa = 0
13 model.stochastics_sm = stationary
14 model.parametrics_type = none
15 model.parametrics_etype = linear
16 model.parametrics_name = empty
17 model.parametrics_cst = 2

Condition Structure:
18 conditions(1).names = on off 100 10
19 conditions(1).types = epochs epochs events events
20 conditions(1).onsets = 1 2 3 4
21 conditions(1).var_dur = 0 0 0 0
22 conditions(1).parametric = 0 0 0 0
23 conditions(1).bf_ev = 0 0 3 3
24 conditions(1).win_len = 32 32 32 32
25 conditions(1).win_ord = 4 4 4 4
26 conditions(1).bf_ep = 4 4 0 0
27 conditions(1).fct_nb = 2 2 2 2
28 conditions(1).eplength = 12.5 12.5 1 1
29 conditions(1).conv = 1 1 0 0
30 conditions(1).deriv = 0 0 0 0
31 regressors(1).names = 0 0 0 0
32 regressors(1).regress = 0 0 0 0

```

Abbildung 4: Auszug des Skripts der Designmatrix mit Erklärungen

In der Designmatrix sind alle Informationen, die das GLM benötigt, gespeichert. In Zeile eins bis vier sind die Zeitpunkte des jeweiligen *onsets* in Sekunden aufgeführt. Zeile eins - Block, zwei - Pause, drei - Ev100, vier - Ev10. Von Zeile fünf bis 17 wird die Modellstruktur definiert. Zeile fünf gibt die Anzahl der Scan der T_2^* -gewichteten EPI-Aufnahmen an (900). Ab Zeile 18 bis zum Ende des Skripts (Zeile 32) sind die genaue Strukturen der Bedingungen aufgeführt. Zeile 19 beinhaltet die Typen der Bedingung zur GLM-Berechnung. Block und Pause sind *epochs* (Epochen), wogegen Ev100 und Ev10 *events* (Ereignisse) sind. Die 21. Zeile legt fest, dass alle Stimuli eine feste Dauer besitzen. In Zeile 23 ist die Basis-Funktion für die *events* Ev100 und Ev10 (with time and dispersion derivatives [mit erster und zweiter Ableitung]) und in Zeile 26 die Basis-Funktion für die Epoche Block (*fixed responde {box-car}* [festgelegte Antwort {kastenförmig}]) definiert.

Nach der Berechnung der theoretischen Reizantwort kann man diese mit der tatsächlichen Reizantwort vergleichen. Dabei wird versucht, durch Wichtung der im GLM enthaltenen Basisfunktionen (Bestimmen der Koeffizienten) eine maximale Übereinstimmung zu erzielen. Dieser Vorgang wird durch *vglm2* durchgeführt und „*fitten*“ genannt (s. Abb. 5). Der Grad der Übereinstimmung wird als zeitunabhängiger Wichtungsfaktor für jeden Voxel festgehalten. Je größer die Übereinstimmung und je stärker die *Response* (Antwort) ist, desto größer ist auch der dazugehörige Wichtungsfaktor. Mit zunehmendem Wichtungsfaktor steigt die Annahme, dass Reiz und Reizantwort in Abhängigkeit zueinander stehen und nicht unabhängig sind.

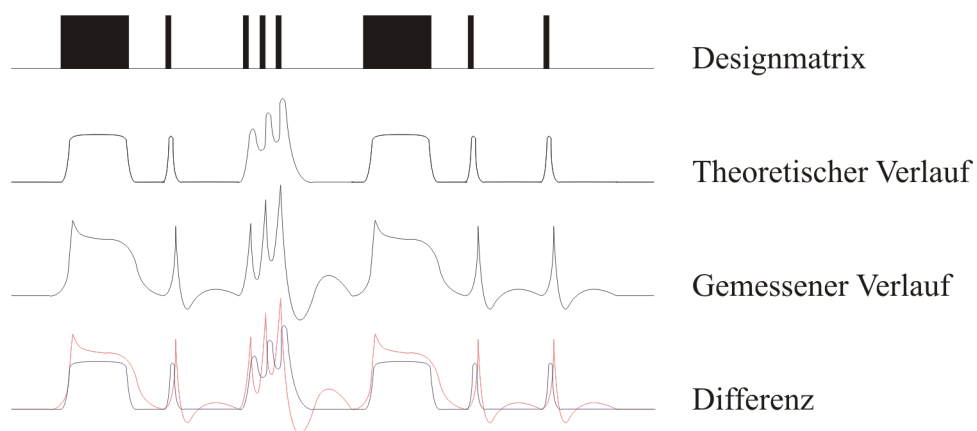


Abbildung 5: Beispiel für das GLM

Exemplarisches Beispiel für die Funktionsweise des GLM. In der Designmatrix ist die Reihenfolge der Stimuli beinhaltet. Auf der Grundlage der Designmatrix wird ein theoretischer Signalverlauf errechnet. Aus dem Vergleich des theoretischen und des gemessenen Signalverlaufs ergibt sich ein Wichtungsfaktor für den Zusammenhang von Stimulus und Signalantwort.

Die Wichtungsfaktoren aller Voxel einer funktionellen Messung werden als Grauwerte in einem *beta-image* gespeichert. Die *beta-images* können mit *vglmcon2* entweder in reine Kontrastbilder (*conimage*) umgewandelt werden, oder es kann ein Signifikanztest (einseitiger T-Test) durchgeführt werden, der eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit trifft, ob ein Voxel eine Signalzunahme oder Abnahme beinhaltet (*zmap*). Auf die Daten der Gruppenanalyse kann abschließend das *random effects model* angewendet werden. Beim *random effects model* wird nicht die Signalstärke hinsichtlich ihres Ursprungs oder ihrer Ursache untersucht, sondern es wird die Veränderlichkeit des Signals bei mehreren Messungen bewertet. Für die Gruppenanalyse bedeutet dies, dass jeder Voxel für alle Teilnehmer der Gruppenanalyse gemeinsam betrachtet und ein einseitiger T-Test hinsichtlich ihrer gesamtheitlichen Signifikanz durchgeführt wird. Das

Ergebnis dieses Analyse-Schritts (*vaverage*) ist ein *zmap*, das die Wahrscheinlichkeit enthält, mit der das Signal eines Voxels bzw. mehrere Voxel bei allen untersuchten Probanden signifikant verändert ist.

Bei der Einzelanalyse wird, wie bei der Gruppenanalyse das *fitting* (vglm2) durchgeführt und durch die Anwendung eines einseitigen T-Tests das Ergebnis auf Signifikanz überprüft (s. 4.3.6 Statistischer Test für Gruppen- und Einzelanalyse). Das *random effects model* wird nicht benötigt, weil die Lokalisation der Probanden-Daten im Vergleich nicht mehr betrachtet wird, sondern nur ihr Signal und die Signalentwicklung. Um weitere Informationen über die Eigenschaften der BOLD-Signale zu erhalten, wird eine Berechnung des zeitlichen Signalverlaufs durchgeführt. Dabei müssen die Koordinaten der gewünschten Voxel, die untersucht werden sollen, an LIPSIA übergeben werden (s. 4.3.2 Paradigma). Die entstehenden Zeitreihen der Signalverläufe werden danach weiter ausgewertet.

4.3 Studienbeschreibung

Mit der Entwicklung des fMRT ergeben sich neue Möglichkeiten um *in vivo* Untersuchungen der Abläufe des ZNS durchzuführen. Da die fMRT-Technik noch relativ jung ist, wurden viele Eigenschaften des ZNS mit dieser Technik noch nicht untersucht. Die hier vorliegende Studie befasst sich deshalb mit der Reaktion des ZNS auf Reize unterschiedlicher Dauer und einem möglichen Habituations-Effekt.

4.3.1 Stichprobe

Am 24.04.2002 und 25.05.2002 wurde die Untersuchung des somatosensiblen Systems an 12 rechtshändigen Probanden im MPI Leipzig durchgeführt. Ein Proband war ein Mitarbeiter des Biomagnetischen Zentrums Jena, die restlichen Elf stammten aus einem Probanden-Kollektiv des MPI Leipzig. Nach eigenen Angaben waren alle 12 Probanden gesund und zeigten keine neurologischen Auffälligkeiten. Im Einzelnen setzte sich das Probanden-Kollektiv aus sieben

Männern und fünf Frauen, im Alter von 23 bis 37 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung 27,6 \pm 3,9), zusammen. Alle Probanden wurden über die Art der Messung und Reizgebung aufgeklärt. Sie wurden darüber unterrichtet, dass sie die Messung jederzeit abbrechen können. Die Untersuchung wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und entsprechend der Deklaration von Helsinki zugelassen. Jeder Proband musste vor Durchführung der Untersuchung sein schriftliches Einverständnis abgeben.

4.3.2 Paradigma

Anhand des BOLD-Effekts wurde die neuronale Aktivität des ZNS auf Elektrostimulation des rechten *N. medianus* in Abhängigkeit der Stimulusdauer gemessen. Als Bedingung wurden drei verschiedenen Stimuli unterschiedlicher Länge festgelegt. In der Gruppenanalyse wurden zunächst die Regionen herausgesucht, die mit einem signifikanten Signalanstieg auf die Stimuli einer Bedingung reagierten. Es wurde versucht, die identifizierten Regionen der Gruppenanalyse beim einzelnen Probanden in der Einzelanalyse wieder zu finden. Alle wieder gefundenen Regionen wurden auf Signifikanz geprüft. War eine Region ausreichend signifikant, wurde für sie der zeitliche Verlauf ihres BOLD-Signals berechnet und dessen Amplitude ermittelt. Abschließend wurden die absoluten Amplitudenwerte und die Amplitudenwerte in Bezug zur Referenzregion pro Region und pro Bedingung verglichen.

4.3.3 Stimulationsort und Stärke der Stimuli

Zur Stimulation des *N. medianus* der rechten Hand wurden ca. 2 cm proximal des *Ligamentum carpi palmare dextrum* die beiden Elektroden in einen Abstand von 2 cm angebracht. Die Reizschwelle wurde nach den Empfehlungen der *International Federation Of Clinical Neurophysiology (IFCN)* für jeden Probanden unterhalb der Schmerzschwelle individuell festgelegt (Nuwer et al. 1994). Die Stromstärke lag im Mittelwert bei 6,24 mA \pm 1,29 mA (Mittelwert \pm Standardabweichung). Eine korrekte Lage wurde angenommen, wenn es nach der Elektrostimulation des *N. medianus* zu einer Abduktion des rechten Daumens kam.

4.3.4 Zusammensetzung der Stimuli

Für die Untersuchung einer möglichen Habituation einer Reizantwort in Abhängigkeit von der Dauer des Stimulus wurden drei verschiedene Reiz-*Setups* mit unterschiedlicher Länge festgelegt (s. Tab. 3). Während in der ersten Bedingung hatte der Stimulus eine Länge von 25 Sekunden und bestand aus 1000 Einzelreizen. In der mittellangen Bedingung Ev100 bestand der Stimulus aus 100 Einzelreizen mit einer Gesamtdauer von 2,5 Sekunden. Mit 12 Reizen und einer Gesamtdauer von 0,3 Sekunden war der Stimulus der Bedingung Ev10 der kürzeste der drei Bedingungen. Alle Stimuli bestanden aus Reizketten, in denen Einzelreize aus Gleichstrom-Pulsen von 200 μ s Dauer und einer Rate von 40 Hz appliziert wurden. In der ersten Bedingung (Block) wurde je Block eine Reizkette appliziert, stets gefolgt von 25 Sekunden Ruhe. Damit hatte der Block eine Dauer von 50 sec. Das *Onset* der Reizkette lag zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme auf der ersten Schicht.

In den Bedingungen 2 und 3 (Ev100 und Ev10) wurden jeweils gleiche Reizketten zu einem Pseudo-Block zusammengefasst. Die *Onsets* der Reizketten wurden gleichmäßig und pseudorandomisiert auf alle Schichten verteilt. Die Pseudoblöcke bestanden aus jeweils vier langen bzw. neun kurzen Events und dauerten 60 bzw. 72 s. Die Stimuli wurden innerhalb dieser Pseudoblöcke mit einer SOA (*stimulus onset asynchrony* [Uneinheitlichkeit des Stimulusbeginns]) von 11 ± 3 s (4,9 bis 7,2 s) bzw. 8 ± 2 s (4,5 bis 11 s) gebildet.

Die Blöcke der einzelnen Bedingungen wurden gleichmäßig pseudorandomisiert über das Experiment verteilt.

In der ersten Bedingung ergaben sechs *trains* von 1000 Reizen (25 Sekunden) eine Gesamtdauer des Stimulus von 150 Sekunden. Bei der Bedingung Ev100 wurden 56 *trains* mal 100 Reize à 2,5 Sekunden zu 5600 Reizen mit einer Gesamtdauer von 140 Sekunden zusammengefasst. Die Bedingung Ev10 bestand aus 56 *trains* mal 12 Reize à 0,3 Sekunden. Dies ergibt eine Gesamtdauer von 17 Sekunden (s. Abb. 6). Tabelle 3 fasst die Anzahl und Dauer zusammen.



Abbildung 6: graphische Darstellung eines Reizdesignbeispiels

Tabelle 3: Dauer und Anzahl der Stimuli

	Reizanzahl	trains	Dauer pro train	Gesamtanzahl der Reize	Dauer des Gesamtstimulus
Block	1000	6	25 Sek.	6000	150 Sek.
Ev100	100	56	2,5 Sek.	5600	140 Sek.
Ev10	12	56	0,3 Sek.	672	16,8 Sek.

4.3.5 MRT-Einstellungen

Mit dem MRT-Scanner Medspec wurden für die funktionelle Aufnahme 20 axiale Schichten (19,2 cm *field-of-view*, 64 x 64 Matrix, 3 mm Dicke, 1 mm Zwischenabstand) parallel zur AC-PC Ebene (*commissura anterior – commissura posterior*) aufgenommen. Die gesamten Aufnahmen erstreckten sich dabei vom oberen Pol des Hirns abwärts bis 5 mm unterhalb der AC-PC-Ebene an der unteren Grenze der Lobi temporales. Verwendet wurde hierfür eine *single shot* EPI-Sequenz (*echo-planar-imaging*, Echozeit 30 ms, Flipwinkel 90°) mit einer Wiederholungszeit (*time-of-repetition*) von 2000 ms.

4.3.6 Statistischer Test für Gruppen- und Einzelanalyse

Die gemessenen Daten wurden mit Programm LIPSIA vom MPI Leipzig aufbereitet und ausgewertet. Für beide Untersuchungen, Gruppenanalyse und Einzelanalyse, wurde bei jeder Bedingung ein einseitiger T-Test durchgeführt.

Gruppenanalyse:

Aufgrund der großen Datenmenge, die bei jeder Messung erhalten wurde, ist für die Gruppenanalyse ein hohes Signifikanzniveau von $\alpha = 0,9995$ gewählt worden. Regionen, die mit einer signifikanten Signalveränderung reagierten, wurden herausgesucht und ihre Lage und ihr Prüfwert festgehalten. Für den einseitigen gepaarten T-Test der Gruppenanalyse gilt:

H_0 = Während einer Bedingung und während Ruhe ist das BOLD-Signal bei der Gruppenanalyse gleich stark

H_A = Das BOLD-Signal ist in der Gruppenanalyse während einer Bedingung größer als bei Ruhe

Signifikanzniveau $\alpha = 0,9995$ (99,95 %) $t_{11;0,9995} = 4,437$

Einzelanalyse:

Es wurde versucht, die in der Gruppenanalyse identifizierten Regionen bei den einzelnen Probanden wiederzufinden. War eine Region in der Gruppenanalyse nicht bei allen drei, sondern nur bei zwei Bedingungen mit ausreichender Signifikanz identifiziert worden, wurden alle drei Bedingungen der einzelnen Probanden trotzdem auf ein signifikantes Signal hin an dieser Stelle untersucht. Für den einseitigen gepaarten T-Test der Einzelanalyse gilt:

H_0 = Während einer Bedingung und während Ruhe ist das BOLD-Signal bei dem einzelnen Probanden gleich stark

H_A = Das BOLD-Signal ist bei jedem Probanden während einer Bedingung größer als bei Ruhe

Signifikanzniveau $\alpha = 0,995$ (99,5 %) $t_{11;0,995} = 3,106$

Nach der Ermittlung der aktivierten Regionen wurden ihre Anzahl auf Signifikanz geprüft. Es wurde jeweils ein T-Test für alle Kombinationen der drei Bedingungen untereinander durchgeführt. Dafür sind folgende Hypothesen festgelegt worden:

H_0 = Die Anzahl der aktivierten Regionen ist bei den zwei ausgewählten Bedingungen gleich

H_A = Die Anzahl der aktivierten Regionen unterscheidet sich in den zwei ausgewählten Bedingungen

Signifikanzniveau $\alpha = 0,95$ (95 %) $t_{12;0,95} = 1,796$

4.3.7 Zeitlicher Verlauf und Amplitudenbestimmung

Für alle bei den einzelnen Probanden signifikanten wieder gefundenen Regionen aus der Gruppenanalyse wurde der zeitliche Verlauf ihres BOLD-Signals ermittelt und die Amplitude des Signals bestimmt. Der zeitliche Verlauf entsteht aus der Mittelung vieler hintereinander gemessener zeitlicher Verläufe während gleichartiger Reizketten. Mit zunehmender Zeit nach dem Stimulus „verschmiert“ die Überlagerung der BOLD-Antwort der nachfolgenden Stimuli. Wegen der randomisierten SOA (*stimulus onset asynchrony* [Uneinheitlichkeit des Stimulusbeginns]) mitteln sich die überlagerten BOLD-Signale mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum betrachteten Reiz immer mehr heraus, wodurch deren Amplitude gegen Null fällt. Da bei dem angewandten Reiz-*Design* das BOLD-Signal nach sechs bis sieben Sekunden nach Stimulation nicht mehr differenziert werden kann, ob es die Reaktion auf den vorherigen oder folgenden Stimulus ist, wurde aus diesem Grunde als Amplitude das erste lokale Maximum bzw. Minimum festgelegt.

4.3.8 Analyse der Amplitudengrößen

Bei der Analyse der Amplitudengröße der absoluten Signale wurde diese innerhalb der Bedingungen miteinander verglichen. Danach wurde durch eine Division der Amplitudenwerte durch die Amplitudenwerte einer Referenzregion ein relativer Signalwerte ermittelt. Die neuen Ergebnisse wurden danach ebenfalls verglichen und auf eine Habituation hin untersucht. Es wurde davon ausgegangen, dass bei einer Habituation die relativen Signalwerte mit zunehmender Stimulationsdauer hin abnehmen. Alle anderen Verteilungsmuster der relativen Werte wurden als Nicht-Habituierung eingestuft.

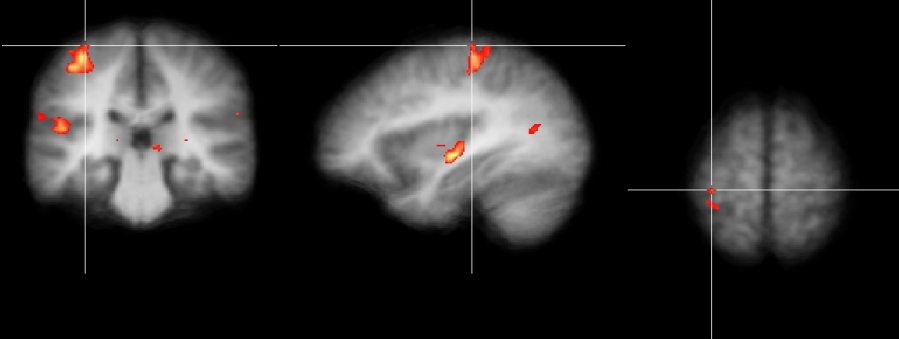
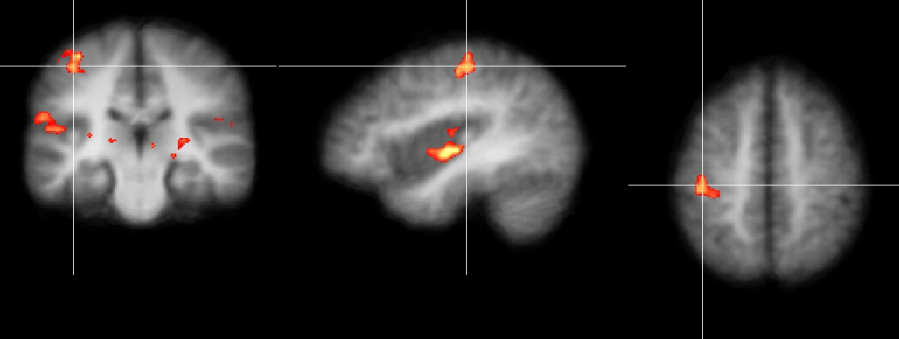
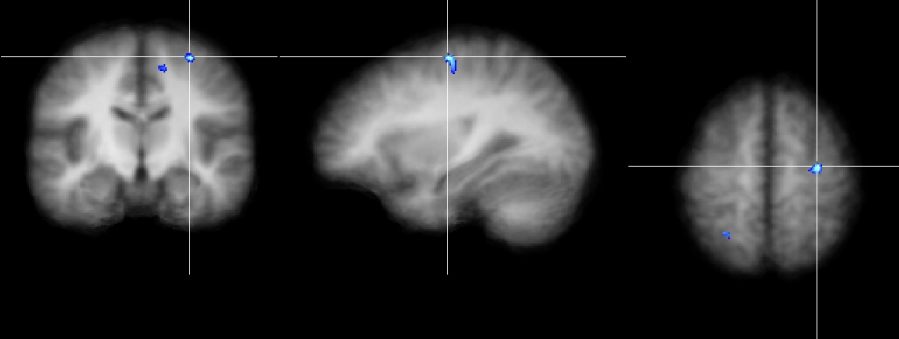
5 Ergebnisse

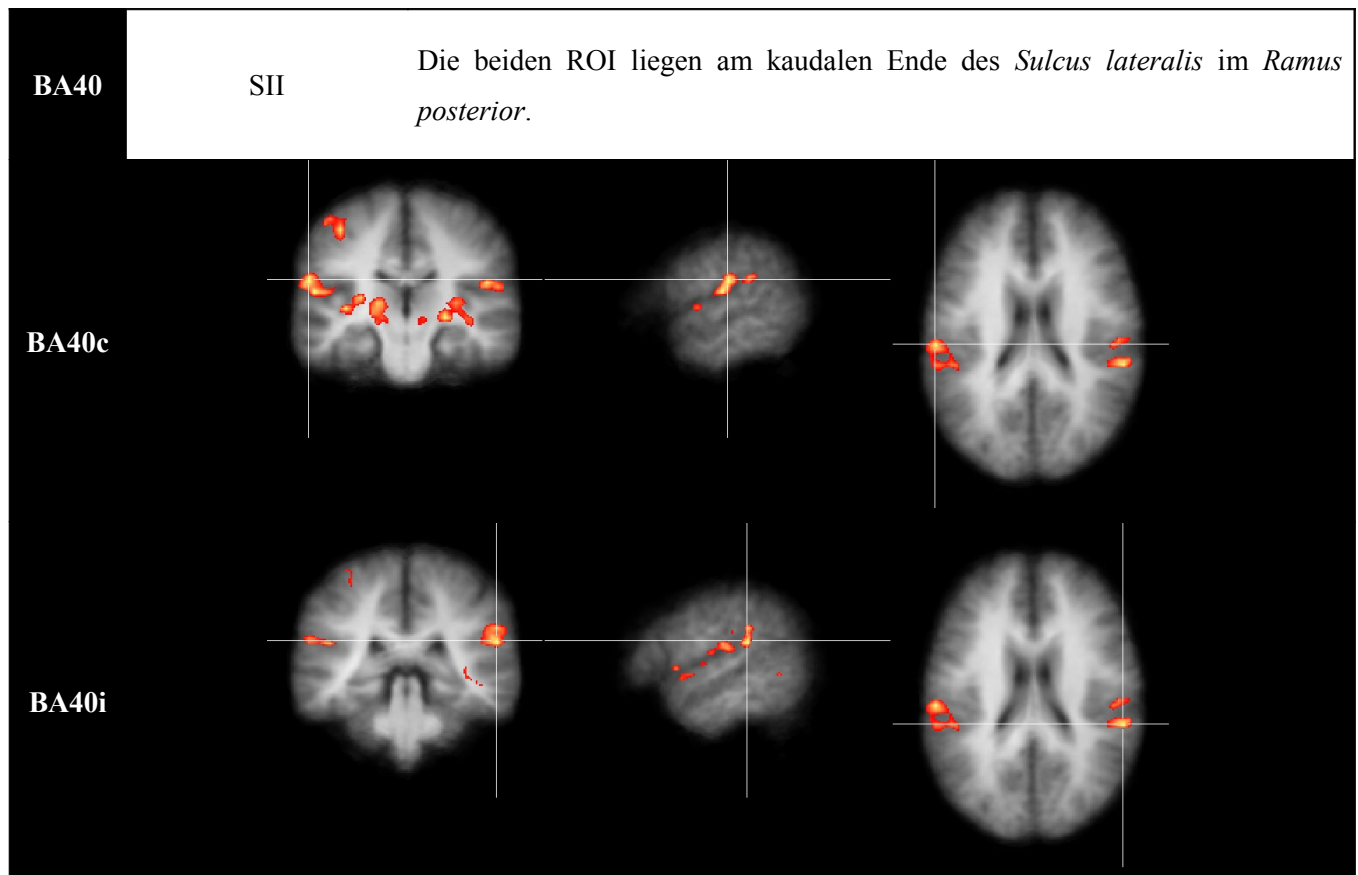
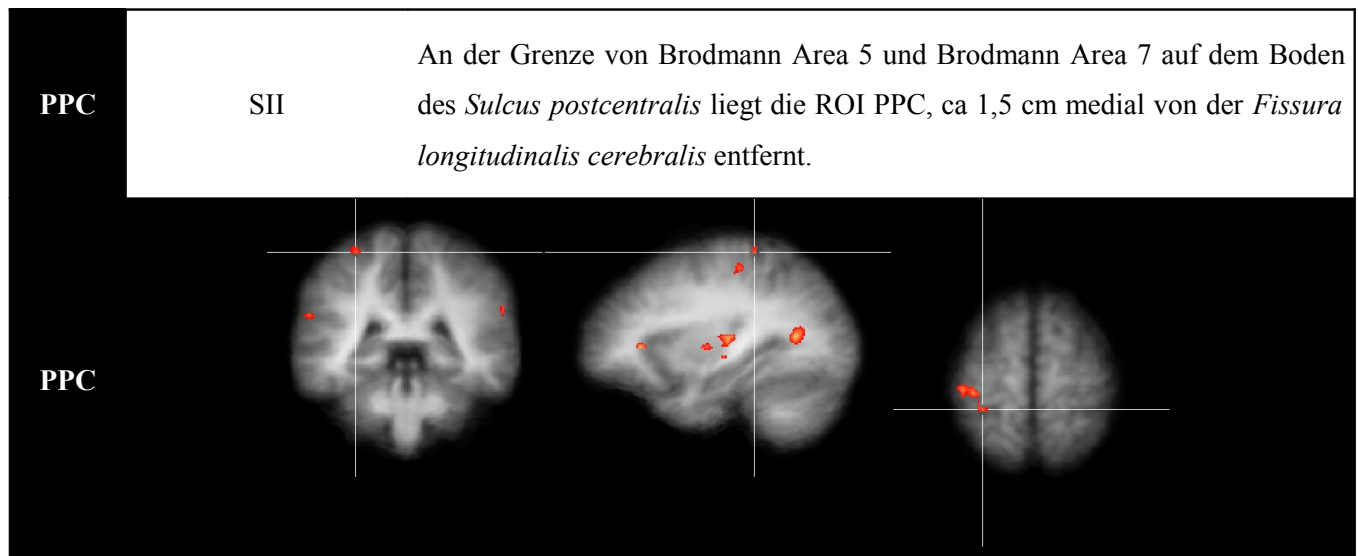
5.1 Auswahl der ROI in der Gruppenanalyse

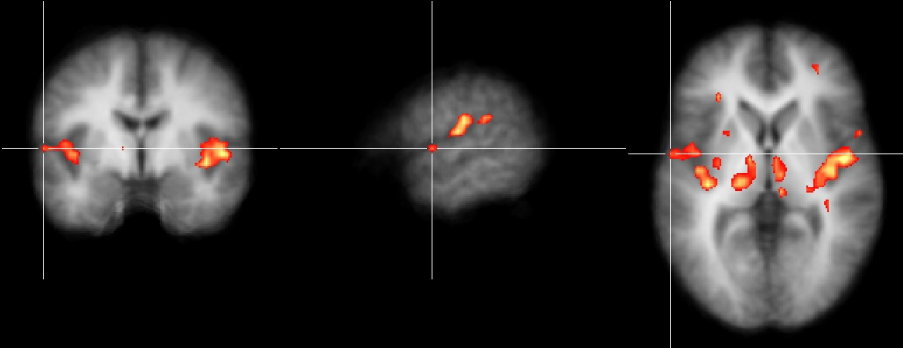
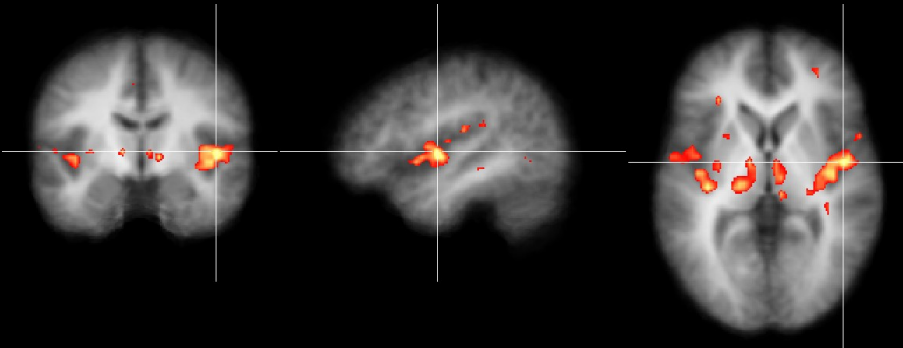
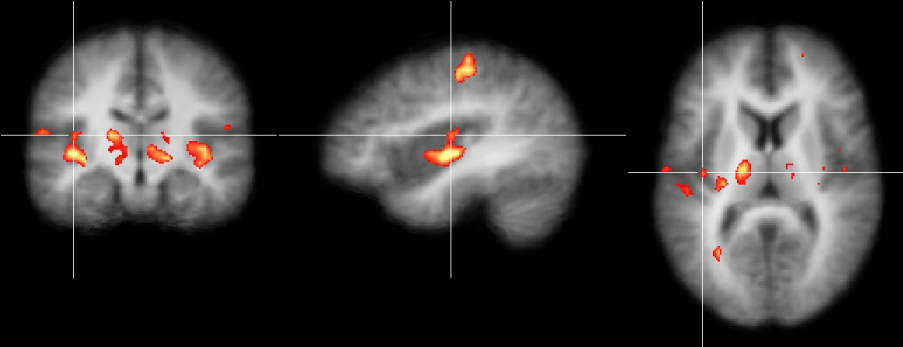
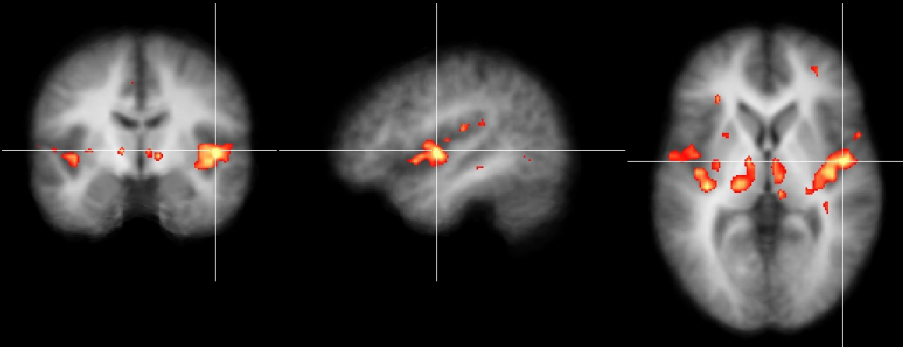
Welche Gebiete des Zentral-Nervensystems reagieren auf die angewandten Reizmuster mit signifikanter Aktivität?

Um die Gebiete festzulegen, die bei Elektrostimulation für diese Arbeit von Interesse sind (*Regions of interest, ROI*), wurde eine Gruppenanalyse der Probanden-Datensätze mit der LIPSIA-Software des MPI Leipzig durchgeführt (s. 4.2.1 Material und Methoden). Zu diesem Zweck wurde ein einseitiger T-Test für den Durchschnitts-Datensatz (*avg*) durchgeführt. Das Signifikanzniveau α wurde bei $\alpha = 0,9995$ (99,95 %, $t_{11;0,9995} = 4,437$) festgelegt. Als Gruppen-ROI definiert wurden alle Voxel, die als lokales Maximum bzw. Minimum in einem *Cluster* lagen und bei mindestens einer Bedingung als hochsignifikant nachgewiesen werden konnten. Eine Ausnahme bildete der *Gyrus cinguli*. Er wurde nur auf der kontralateralen Seite als hochsignifikant nachgewiesen. Da er nicht zum primären somatosensiblen Cortex (SI) gehört, besteht die Möglichkeit, dass er bei der Einzelanalyse mit einer hochsignifikanten bilateralen Antwort reagiert. Aus diesem Grund wurde auf der ipsilateralen Seite des *Gyrus cinguli* die nichtsignifikante ROI in der weiteren Analyse berücksichtigt. Auf diese Weise konnten 14 ROI identifiziert und nach ihrer Lage benannt werden. Die Nomenklatur der ROI bezieht sich auf Brodmann Area (z. B. BA1) bzw. die anatomische Struktur (z. B. Ins = Insel), in der sie sich befinden, zusammen mit der Lage zum Stimulusort (kontralateral = c, ipsilateral = i). Damit ist die Lokalisation jedoch nicht ausreichend dokumentiert. In der folgenden Tabelle 4 sind aus diesem Grund die genauen anatomischen Lagen der ROI ausführlich beschrieben und abgebildet.

Tabelle 4: Abbildungen der ROI-Lokalisation mit Beschreibung aus der Gruppenanalyse

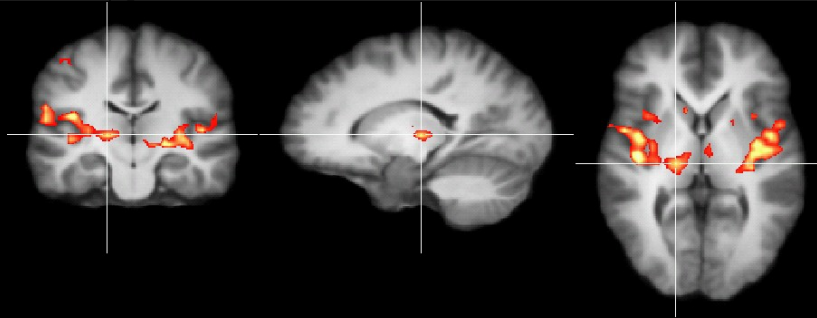
ROI	Struktur	Beschreibung der anatomischen Lage
BA1	SI	Die ROI liegt auf der Krone der kaudalen Wand des kontralateralen <i>Gyrus postcentralis</i> ca. 2 cm entfernt von der <i>Fissura longitudinalis cerebralis</i> im Verlauf des <i>Sulcus centralis</i> .
BA1c		
BA3	SI	Die beiden ROI liegen im Verlauf des <i>Sulcus centralis</i> ca. 4 cm medial vom Interhemisphärenspalt entfernt, im ventrokaudalen Teil des <i>Gyrus postcentralis</i> , auf der kontralateralen bzw. ipsilateralen Seite zum Ort der Reizapplikation. Die <i>Cluster</i> der ipsilaterale Deaktivierung sind blau dargestellt.
BA3c		
BA3i		



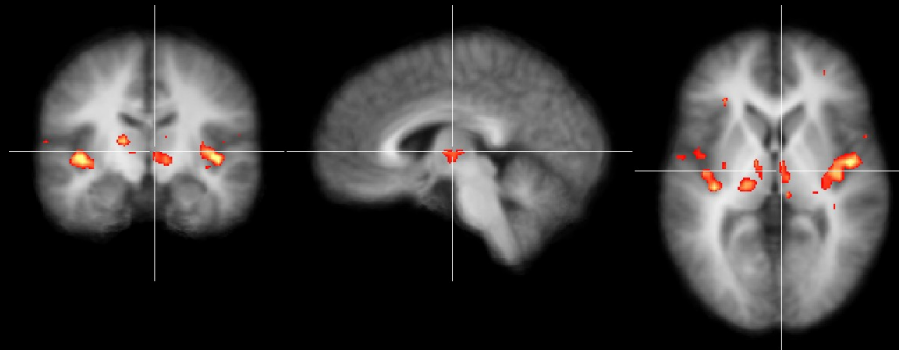
BA43	SII	Die ROI der kontra- und ipsilateralen Brodmann Area 43 liegen an der Schnittstelle des <i>Sulcus centralis</i> mit dem <i>Sulcus lateralis</i> .
BA43c		
BA43i		
Ins	Insel	Am kaudalen Pol der Insula liegen die ROI Insc und Insi.
Insc		
Insi		
Tha	Thalamus	Die ROI Thac und Thai liegen in der ventralen Kerngruppe (Ncl. ventralis).

lateralis und Ncl. ventralis medialis) spiegelbildlich im kontralateralen und ipsilateralen Thalamus.

Thac



Thai

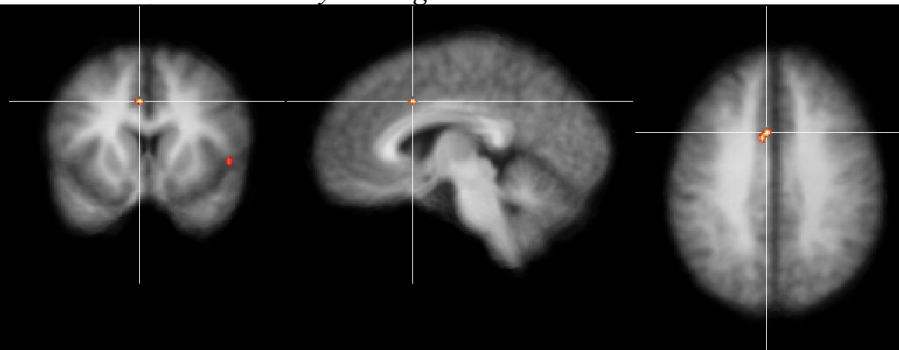


Cin

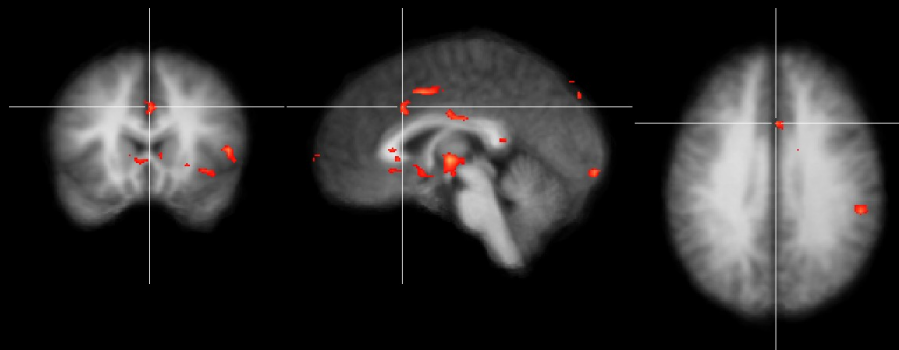
Gyrus cinguli

Die beiden ROI Cinc und Cini liegen im anterioren Anteil des mittleren Drittels der *Gyrus cinguli*.

Cinc



Cini



In Tabelle 5 sind alle ROI pro Bedingung mit ihren Koordinaten im *Talairach-Space* und Prüfwerten (t-Wert) zusammengefasst. Die Anzahl derer, die das Signifikanzniveau erreichen, variiert innerhalb der Bedingungen. Bei Block waren 5/12, bei Ev100 11/12 und bei Ev10 4/12 ROI hochsignifikant. ROI mit einem t-Wert im Verwerfungsbereich sind in der Tabelle 5 grau unterlegt. Für sie wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen. Alle ROI, die nur ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,995$ erreichen, sind zur besseren Beurteilung hellgrau unterlegt. Für die übrigen ROI mit einem t-Wert außerhalb des Verwerfungsbereichs (weiß unterlegt) kann die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,9995$ bzw. $\alpha = 0,995$ nicht verworfen werden (s. 4.3.6 Material und Methoden).

Bei der Analyse von Anzahl und Lage der hochsignifikanten ROI fällt auf, dass sich bei Block ein Schwerpunkt im primären somatosensiblen Cortex (SI) befindet. Bei der Bedingung Ev10 dagegen lässt sich ein Schwerpunkt im sekundären somatosensiblen Cortex (SII) finden. Unter der Bedingung Ev100 waren, außer einem (Cini), alle ROI hochsignifikant. Des weiteren kann mit einer Ausnahme (ROI BA3i) festgestellt werden, dass die Prüfwerte der ROI bei der Bedingung Ev100 am größten sind. Es lässt sich keine Reihenfolge der Prüfgrößen der zwei anderen Bedingungen aufstellen, da ihre Prüfgrößen ungeordnet verteilt sind (5x Block > Ev10, 9x Ev10 > Block).

Zur besseren Übersicht sind in Abbildung 7 die Prüfgrößen der einzelnen ROI pro Bedingung in einem Balken-Diagramm nochmals dargestellt. So lassen sich die Prüfgrößen der einzelnen Bedingungen gut erfassen und ihre Verhältnisse zueinander vergleichen.

Tabelle 5: Gruppenanalyse - ROI, Signifikanz

ROI	Koordinaten der Achsen			Block	Koordinaten der Achsen			Ev100	Koordinaten der Achsen			Ev10
	x	y	z	t-Werte	x	y	z	t-Werte	x	y	z	t-Wert
BA3c	13	34	14	7,459	14	35	13	10,08	13	36	12	3,506
BA3i	35	36	11	-6,85	37	34	13	-5,49	36	35	13	-3,87
BA1c	12	34	12	5,737	17	36	8	6,16	17	36	8	3,039
PPC	16	37	11	3,895	18	39	8	4,813	18	37	7	2,653
BA40c	10	35	23	5,301	9	34	24	11,38	9	34	24	5,692
BA40i	43	39	19	2,396	44	34	24	7,275	45	36	21	4,150
BA43c	9	27	25	2,952	8	27	29	6,647	8	27	30	3,526
BA43i	42	25	26	3,336	42	29	28	8,44	42	29	30	5,138
Insc	12	29	26	3,620	13	30	29	6,917	14	31	29	5,113
Insi	42	24	28	2,844	39	29	30	7,162	39	29	30	4,786
Thac	21	34	28	5,839	21	34	28	7,341	22	31	26	2,782
Thai	32	31	27	2,329	29	32	29	5,538	33	33	26	2,342
Cine	25	28	19	0,919	24	30	15	5,649	24	28	17	1,609
Cini	30	29	19	0,549	28	26	16	4,109	28	25	16	1,701

Übersicht der Koordinaten aus der Gruppenanalyse im Talairach-Space und dazugehörige t-Werte für jede ROI bei den Bedingungen Block, Ev100 und Ev10

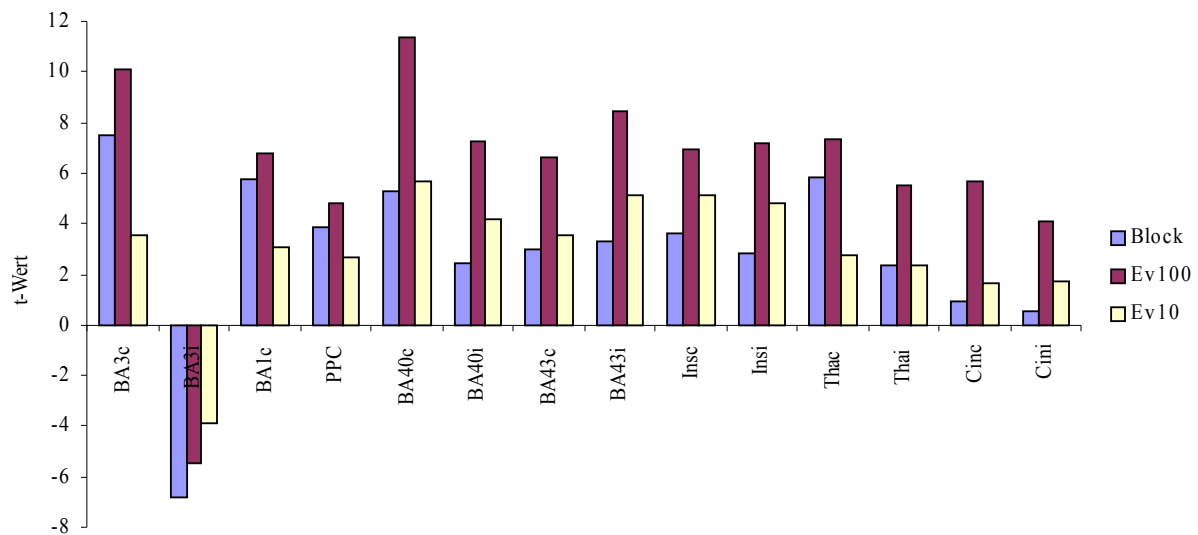


Abbildung 7: Grafische Darstellung der t-Werte aus der Gruppenanalyse für jede ROI bei den Bedingungen Block, Ev100 und Ev10, als Balkendiagramm

5.1.1 ROI-Abgleich der Gruppenanalyse mit den Datensätzen der einzelnen Probanden

Nachdem in der Gruppenanalyse festgestellt wurde, welche Gebiete des ZNS auf Elektrostimulation signifikant reagieren, war das entsprechende Verhalten des einzelnen Probanden von Interesse. Im Anschluss soll der jeweilige zeitliche Verlauf des BOLD-Signals analysiert werden. Deshalb wurden alle Probanden-Datensätze mit LIPSIA aufgearbeitet (s. 4.2.2 Material und Methoden) und ein einseitiger T-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag hier bei $\alpha = 0,995$ (99,5 %, $t_{11;0,995} = 3,106$). Bei der Suche nach äquivalenten ROI der einzelnen Probanden dienten nicht die Koordinaten im *Talairach-Space*, sondern die anatomische Lokalisation als Orientierungspunkt (s. Tab. 4). Eine ROI galt als wiedergefunden, wenn ihre anatomische Lage mit der anatomischen Lage des Gruppen-ROI übereinstimmte. Nach der Identifizierung wurde jede wiedergefundene ROI auf Signifikanz geprüft. In Tabelle 6, 7, und 8 sind die entsprechenden t-Werte für die Bedingungen Block, Ev100 und Ev10 (horizontal) gegen alle Probanden (vertikal) zusammengefasst. Für die grau markierten t-Werte gilt, dass die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen wird. Weiß unterlegte t-Werte erreichen nicht das Signifikanzniveaus $\alpha = 0,995$, und die Nullhypothese konnte deshalb nicht verworfen werden (s. 4.3.6 Material und Methoden). Positionen von ROI aus der Gruppenanalyse, die bei einem Probanden nicht wieder gefunden wurden, enthalten keinen t-Wert (-). In der vorletzten Zeile (Gef.) jeder Tabelle (s. Tab. 6, 7 und 8) ist das Verhältnis von Anzahl der gefundenen ROI zur Anzahl der maximal möglichen 12 ROI aufgetragen. In der letzten Zeile (Sign.) der drei Tabellen ist die Anzahl der signifikanten ROI zur Anzahl allen gefundenen ROI aufgetragen. Auf jede Tabelle folgt ein Balken-Diagramm, welches die Verhältnisse von gefundenen und signifikanten ROI der einzelnen Probanden bei jeder einzelnen Bedingung zur besseren Übersicht illustriert.

Aus der Bedingung Block wird ersichtlich, dass 135 von 168 möglichen ROI (80 %) wieder gefunden werden konnten (s. Tab. 9 und Abb. 11). Von diesen 135 gefundenen ROI sind 45 signifikant (33 %). Bezogen auf alle möglichen wieder gefundenen ROI (168) sind dies 27 % (s. Tab. 9).

Es ist auffällig, dass im sekundären somatosensiblen Cortex (PPC, BA40c/i, BA43c/i), im *Gyrus cinguli* (Cinc/i) und in den Strukturen der extrakortikalen ROI (Insc/i, Thac/i) die Anzahl der signifikanten ROI sehr viel niedriger ist als im primären somatosensiblen Cortex (BA3c/i). Bei

dem Vergleich von kontralateraler zu ipsilateraler Hemisphäre ist die Anzahl der signifikanten ROI in 4 von 6 Regionen (BA3c/i, BA40c/i, BA43c/i, Thac/i) auf der kontralateralen Seite größer als auf der ipsilateralen Seite. In keinem der Fälle ist die Anzahl der signifikanten ROI auf der ipsilateralen Seite größer, zweimal ist sie auf beiden Seiten gleich groß (Insc/i, Cinc/i).

Tabelle 6: t-Werte der ROI - Einzelanalyse Block (ROI horizontal gegen Probanden vertikal)

Block	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Cd1	8,378	-2,33	3,915	4,233	2,592	3,041	4,446	2,807	2,525	3,492	2,123	0,993	2,649	2,217
Ea1	4,943	-5,96	1,729	0,643	4,055	3,172	1,557	2,004	3,747	2,990	3,195	-	1,903	-
Gm9	3,277	-4,60	2,924	-	1,641	2,013	2,009	1,475	1,755	2,038	-	-	-	1,501
Hc5	3,112	-4,04	2,279	2,221	2,491	2,124	1,201	2,273	1,779	2,904	1,653	2,484	1,989	1,447
Hr6	6,064	-4,00	6,968	3,134	3,802	2,928	3,804	3,352	5,072	-	2,289	1,200	2,795	2,564
Hs5	2,580	-	-	2,427	2,601	3,202	2,229	1,363	1,991	-	-	-	-	2,518
Km4	6,923	-2,60	5,714	3,203	3,232	2,247	2,596	1,663	2,325	0,953	2,128	1,950	-	-
Nt2	5,804	-5,26	7,918	-	2,403	1,939	2,664	2,079	3,268	-	-	-	2,660	-
Pa4	4,082	-4,68	2,380	0,614	4,546	2,853	2,449	3,250	2,743	3,299	2,307	2,360	1,795	1,205
Rm4	6,412	-3,70	5,373	2,447	4,376	3,783	1,778	2,245	5,881	3,783	2,022	1,562	1,890	1,089
Tr1	2,825	-1,80	1,387	1,542	2,376	2,053	-	1,571	1,602	2,371	-	-	-	-
Wr2	2,437	-5,75	-	-	1,199	0,974	-	-	0,917	1,212	-	-	2,732	-
Gef.	12/12	11/12	10/12	9/12	12/12	12/12	10/12	11/12	12/12	9/12	7/12	6/12	7/12	7/12
Sign.	9/12	8/11	5/10	3/9	5/12	3/12	2/10	2/11	4/12	3/9	1/7	0/6	0/7	0/7

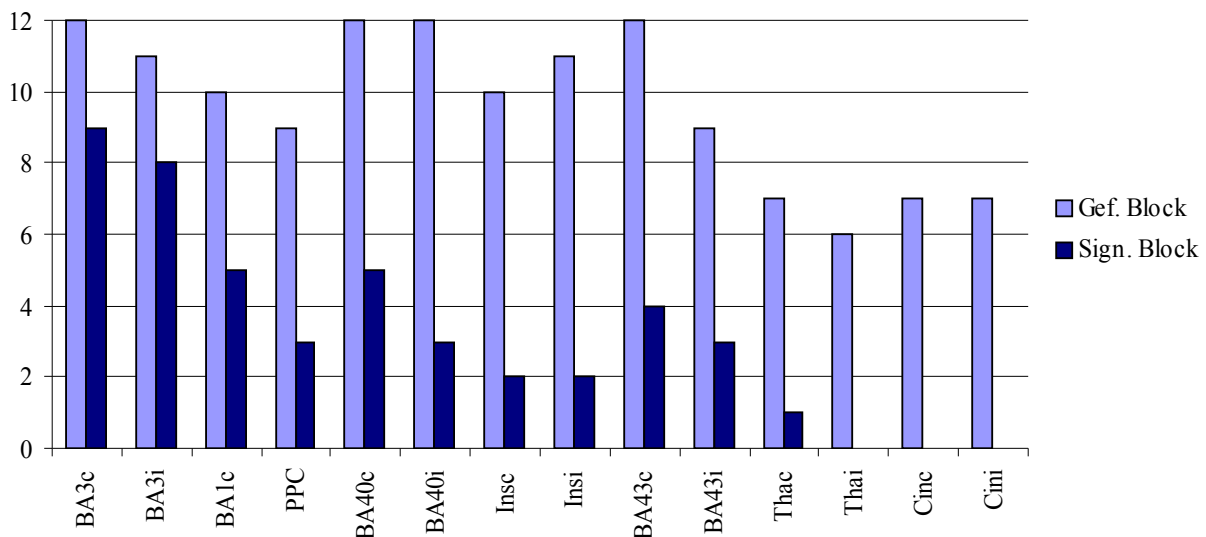


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Anzahl von gefundenen und signifikanten ROI für die Bedingung Block (Gef. = wiedergefundene ROI, Sign. = wieder gefundene signifikante ROI)

Die Anzahl der wiedergefundenen ROI für Bedingung Ev100 liegt bei 141 und ist ähnlich hoch wie bei Bedingung Block, die der signifikanten ROI unter dieser Bedingung dagegen ist höher (s. Tab. 7 und Abb. 9). Sie beträgt 91. Aus dieser Verteilung ergeben sich die folgenden Verhältnisse. Es konnten 84 % der Gruppen-ROI unter der Bedingung Ev100 bei allen Probanden zusammen in der Einzelanalyse wieder gefunden werden. Von diesen waren 65 % signifikant. Daraus ergibt sich, dass 54 % aller 168 möglicher ROI bei der Bedingung Ev100 ein signifikantes BOLD-Signal enthielten.

Beim Vergleich der Verteilung von Block und Ev100 lassen sich einige Unterschiede erkennen. Für die intrakortikal gelegenen ROI von Ev100 (BA3c/i, BA1c, PPC, BA40c/i, Insc/i, BA43c/i und Cinc/i) ist festzustellen, dass ihre Anzahl pro Kategorie wiedergefundene ROI bzw. signifikante ROI konstant hoch bleibt. Für die wiedergefundenen ROI ergibt sich daraus ein Mittelwert von 10,9 Probanden pro Gruppen-ROI. Bei der Anzahl der signifikanten ROI lässt sich wie bei Block ein Verteilungsunterschied zwischen kontra- und ipsilateraler Seite ein Schwerpunkt auf der kontralateralen Seite sehen. Bei ROI, die bilaterale Lokalisationen aufweisen, ist ihre Anzahl auf der kontralateralen Seite in fünf von sechs Fällen größer und in einem Fall gleichgroß. Der Mittelwert der Probanden, bei denen die signifikante ROI eine intrakortikale Lage aufweisen, liegt für die kontralaterale Seite bei 8,5 und für die ipsilaterale Seite bei 5,8 Probanden. Die extrakortikal liegenden ROI im Thalamus (Thac/i) zeigen das gleiche Verteilungsmuster bei geringerer absoluter Anzahl der signifikanten ROI..

Tabelle 7: t-Werte der ROI - Einzelanalyse Ev100 (ROI horizontal gegen Probanden vertikal)

Ev100	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Cd1	10,65	-	9,123	5,711	4,779	2,889	6,752	2,789	4,906	5,483	2,095	-	5,766	-
Ea1	7,614	-6,44	3,554	1,329	4,764	3,081	3,999	3,024	6,008	4,415	-	-	5,913	-
Gm9	7,627	-2,84	7,726	4,347	6,612	3,536	4,334	4,220	3,573	5,233	-	2,033	5,385	2,683
Hc5	5,790	-	3,034	1,348	4,408	4,389	1,309	3,739	-	2,878	-	-	2,733	-
Hr6	6,718	-4,62	6,956	3,544	7,241	6,844	4,907	6,337	9,548	7,562	5,141	-	5,159	4,676
Hs5	3,051	-	3,856	-	2,608	2,733	1,552	2,116	2,833	2,606	-	-	2,348	-
Km4	4,665	-3,45	4,921	2,517	4,129	2,734	3,246	1,983	2,939	2,929	1,906	-	2,073	-
Nt2	7,483	-4,58	11,09	6,172	8,488	4,157	5,298	4,982	4,888	3,318	-	-	4,834	-
Pa4	6,738	-1,87	5,996	3,853	7,656	5,243	4,134	5,004	3,177	4,580	4,062	3,073	2,747	2,877
Rm4	5,770	-2,87	4,765	4,489	6,071	5,593	6,733	4,132	5,524	4,846	4,070	4,084	-	3,462
Tr1	2,516	-3,31	1,415	1,933	2,105	2,897	3,964	2,975	3,221	2,408	-	-	2,579	1,889
Wr2	1,829	-4,23	2,409	1,308	3,313	3,329	3,469	2,906	3,037	3,574	2,512	2,925	2,024	-
Gef.	12/12	9/12	12/12	11/12	12/12	12/12	12/12	12/12	11/12	12/12	6/12	4/12	11/12	5/12
Sign.	9/12	6/9	9/12	6/11	10/12	7/12	10/12	6/12	8/11	8/12	3/12	2/4	5/11	2/5

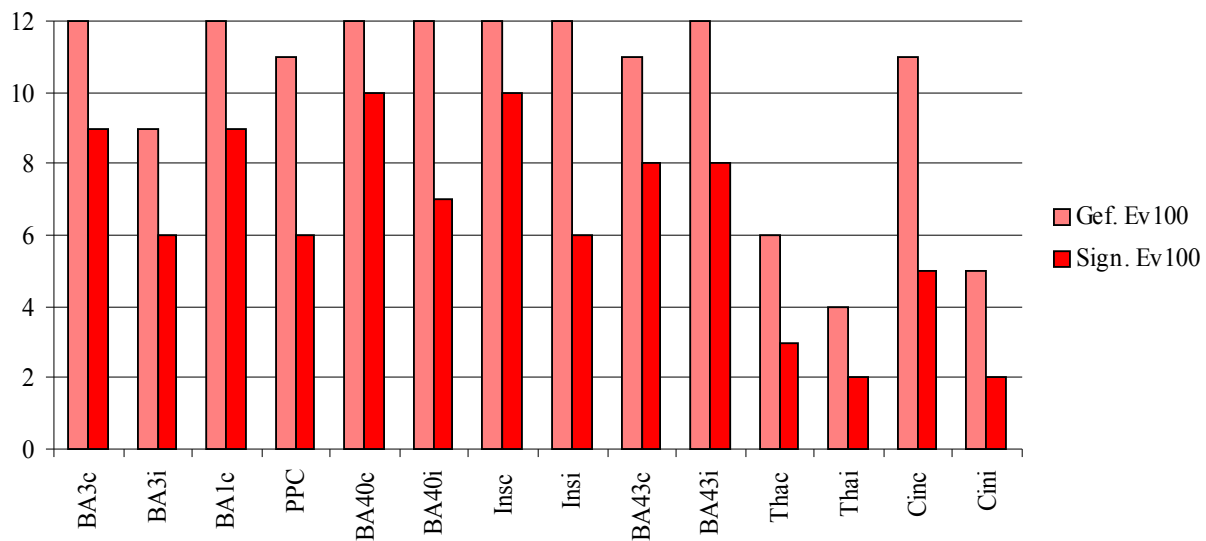


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Anzahl von gefundenen und signifikanten ROI für die Bedingung Ev100 (Gef. = wiedergefundene ROI, Sign. = wieder gefundene signifikante ROI)

Unter dem Reiz-*setup* von Ev10 ließen sich 125 der Gruppen-ROI wieder finden. Der Schwerpunkt der Verteilung liegt wie bei Block und Ev100 bei den ROI mit intrakortikaler Lage. Zusätzlich zeigt sich bei bilateralen ROI ebenfalls eine Gewichtung auf die kontralaterale Seite. Von 125 wieder gefundenen ROI waren im Vergleich zu den anderen beiden Bedingungen die geringste absolute Anzahl von 44 signifikant (35 %). Damit sind von allen maximal möglichen ROI (168) 26 % signifikant. Die mittlere Anzahl an Probanden, bei denen ein intrakortikaler Gruppen-ROI ein signifikantes BOLD-Signal besitzt, beträgt 4,3 Probanden. Keine der im Thalamus (Thac/i) und *Gyrus cinguli* (Cinc/i) wiedergefundenen ROI waren signifikant. Über einen Schwerpunkt der signifikanten ROI lässt sich ohne wenigstens einen extrakortikal signifikanten ROI keine Aussage treffen. Im kontra- und ipsilateralen Vergleich sieht man in 3 von 4 eine Gewichtung auf die kontralaterale Seite und in einem Fall (BA40c/i) eine Gewichtung auf die ipsilaterale Seite.

Um einen Vergleich der gewonnen Zahlen zu erleichtern, sind diese in Tabelle 9 noch einmal zusammengefasst. In Abbildung 11 ist die Verteilung von signifikanten ROI für jede Region aufgeschlüsselt. Es fällt auf, dass in 11 von 14 möglichen ROI die signifikante Anzahl bei der Bedingung Ev100 am größten ist, gefolgt von Bedingung Block und Bedingung Ev10. Nur bei ROI BA3i ist die Anzahl der signifikanten ROI von Block am größten. Bei allen anderen ROI ist entweder die Anzahl von Ev100 am größten oder Block und Ev100 liegen gleich auf. In keinem

der möglichen Fälle liegt die größte gefundene Anzahl bei Ev10. Einmal ist sie mit Ev10 gleich groß (BA40i). Die Verteilung der Anzahl der signifikanten ROI spiegelt sich auch in ihrer Gesamtanzahl wieder (s. Tab. 9).

Tabelle 8: t-Werte der ROI - Einzelanalyse Ev10 (ROI horizontal gegen Probanden vertikal)

Ev10	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Cd1	4,602	-	6,055	4,565	4,107	4,436	3,672	2,445	4,272	2,598	0,546	-	2,989	-
Ea1	3,254	-3,65	2,714	1,983	2,915	3,459	2,164	2,253	3,185	3,416	-	-	2,206	-
Gm9	3,017	-	2,777	3,108	2,659	3,620	3,078	3,882	3,053	2,833	-	-	1,954	1,382
Hc5	3,231	-	3,001	-	3,746	3,202	1,569	1,793	2,339	2,260	-	-	2,194	-
Hr6	3,567	-1,98	4,601	2,783	6,630	4,917	3,500	4,244	5,669	4,954	-	-	2,827	2,701
Hs5	1,214	-2,18	-	-	1,686	1,979	2,082	1,866	2,303	1,996	-	-	-	-
Km4	2,134	-	1,855	-	1,887	3,260	2,180	1,788	1,777	2,191	-	-	-	-
Nt2	3,484	-4,74	4,482	2,599	3,346	-	-	2,669	3,131	2,740	2,250	-	1,083	-
Pa4	2,839	-2,35	3,172	3,031	3,763	2,400	3,269	4,132	2,772	3,179	-	-	-	-
Rm4	2,108	-	2,267	1,991	4,697	3,603	3,341	2,617	3,529	2,944	-	-	2,174	-
Tr1	1,586	-3,21	1,225	1,518	2,049	2,577	2,527	2,239	3,038	1,561	-	-	3,044	-
Wr2	1,062	-2,08	1,790	1,721	1,042	1,470	3,216	2,157	-	-	1,696	1,493	1,593	1,276
Gef.	12/12	7/12	11/12	9/12	12/12	11/12	11/12	12/12	11/12	11/12	3/12	1/12	10/12	3/12
Sign.	5/12	3/7	4/11	2/9	6/12	7/11	5/11	3/12	5/12	3/11	0/3	0/1	0/10	0/3

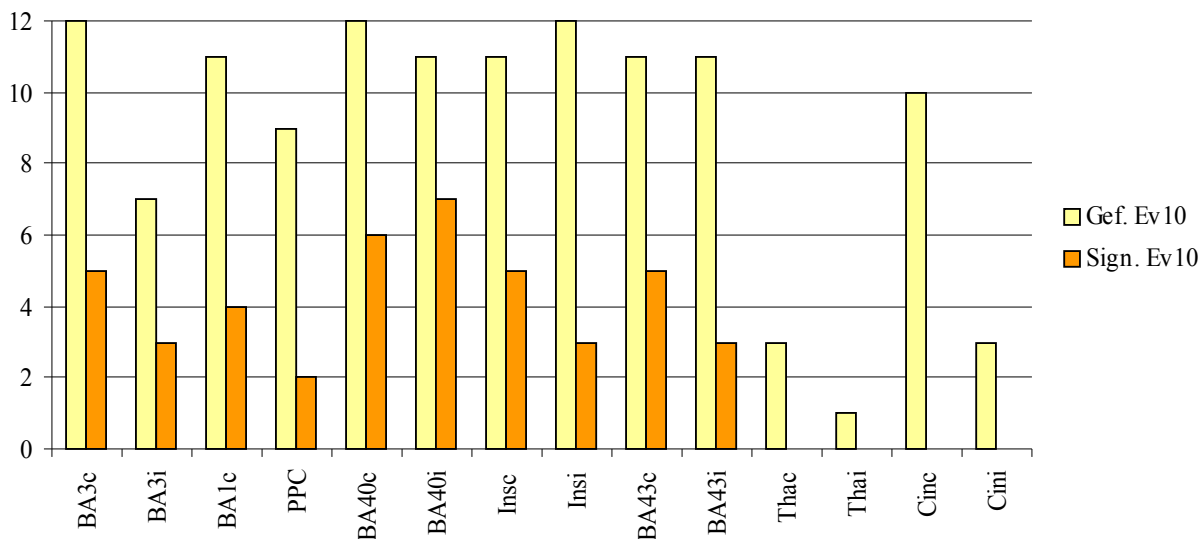


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Anzahl von gefundenen und signifikanten ROI für die Bedingung Ev10 (Gef. = wiedergefundene ROI, Sign. = wieder gefundene signifikante ROI)

Tabelle 9: Zusammenfassung der wiedergefundenen und signifikanten ROI in der Einzelanalyse

	wiedergefundene ROI	signifikante ROI	sign. ROI/ wied. ROI	sign. ROI/ alle mögl. ROI
Block	135	45	33 %	27 %
Ev100	141	91	65 %	54 %
Ev10	125	44	35 %	26 %

sign. ROI = signifikante ROI; wied. ROI = wiedergefundene ROI; alle mögl. ROI = alle möglichen ROI

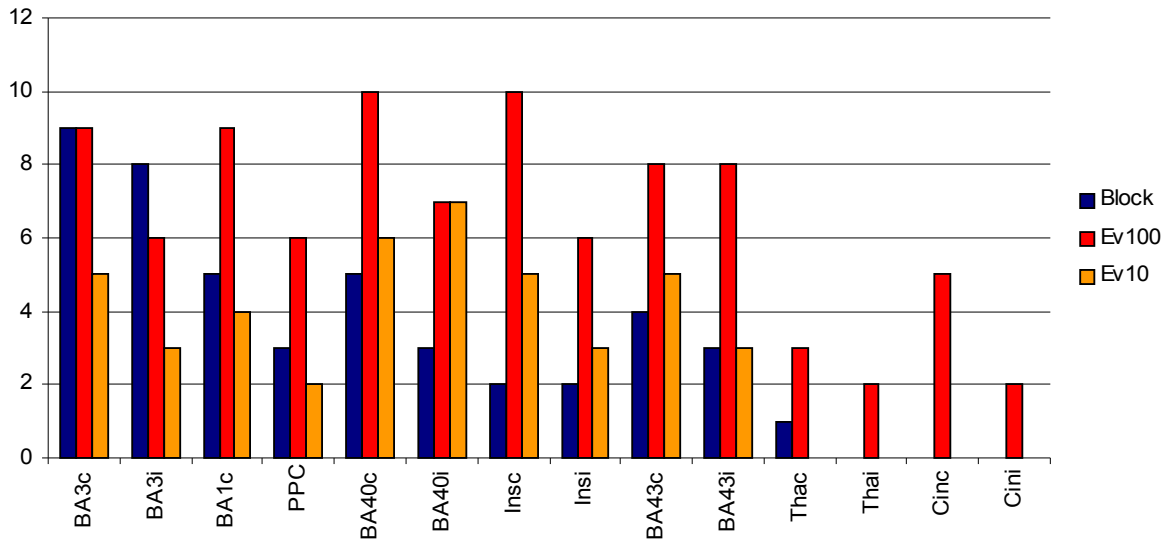


Abbildung 11: Anzahl der signifikanten ROI aus der Einzelanalyse für jede Bedingung im Vergleich

5.1.2 Bestimmung der Amplitudengröße des zeitlichen Verlaufs

Nach der Identifikation der signifikanten ROI in der Einzelanalyse folgt die Berechnung des zeitlichen Signalverlaufs und dessen Auswertung. Durch LIPSIA wird für die signifikanten ROI in ihrem Voxel der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals berechnet. Dies wurde für jeden Probanden in signifikanten ROI bei jeder Bedingung durchgeführt. Es wurde aus den zeitlichen Verläufen aller Probanden einer signifikanten ROI pro Bedingung ein mittlerer Verlauf (Mittelwert) und die Standardabweichung gebildet und danach die Signalamplitude bestimmt (s. Abb. 13, 15, 17 und Tab. 10 – 12). Als Signalamplitude wurde das erste lokale Maximum und für BA3i das erste lokale Minimum nach Reizapplikation festgelegt (s. 4.3.7 Material und Methoden).

Der zeitliche Verlauf nach dem Ereignis Block folgt einer *box-shaped-like* Signalantwort (s Abb. 12). Alle durchschnittlichen BOLD-Signalverläufe der ROI stellen sich ähnlich dar. Sie unterscheiden sich dabei in der Höhe ihres Niveaus, auf dem sie verlaufen, ähneln sich aber in ihrer Form. 3 bis 4 Sekunden nach dem Reiz steigt das BOLD-Signal an und erreicht nach ca. zehn bis 12 Sekunden sein Maximum. Es geht in eine deszendierende Plateau-Phase über und fällt nach 28 bis 30 Sekunden, 4 bis 6 Sekunden nach Stimulus-Ende, wieder auf seine Ausgangsstärke zurück. Kurz vor Ende der Messung, nach ca. 52 Sekunden, steigt das BOLD-Signal noch einmal zu einem lokalen Maximum an. Die ROI BA3i bildet bei den Verläufen eine Ausnahme. Ihr Verlauf ist invers zu den der anderen. Zum Zeitpunkt des Stimulus liegt ihre Signalstärke es auf einem höheren Signal-Niveau als die übrigen Signale. Auffallend ist, dass der Verlauf zum gleichen Zeitpunkt, 3 bis 4 Sekunden nach dem Stimulus, die X-Achse kreuzt und sie ihr lokales Minimum zu dem Zeitpunkt erreicht, an dem die positiven Verläufe der anderen ROI ihr Maximum durchlaufen. Nach einem aszendierenden Plateau von ca. 16 Sekunden kehrt das Signal wieder auf seine Ausgangsstärke zurück. Nach 58 Sekunden, zum Ende der Messung, durchläuft es ein lokales Minimum und steigt erneut zum Ausgangswert an.

Beim Vergleich der Amplituden miteinander, liegen sieben von elf Amplituden zwischen den Werten 0,5 und 1,0. Es sticht heraus, dass ROI BA1c, die im SI liegt, mit einem Amplituden-Wert von 1,641 weit über den anderen liegt. ROI BA3c, die auch in SI lokalisiert ist, besitzt dagegen einen Amplituden-Wert von 0,835.

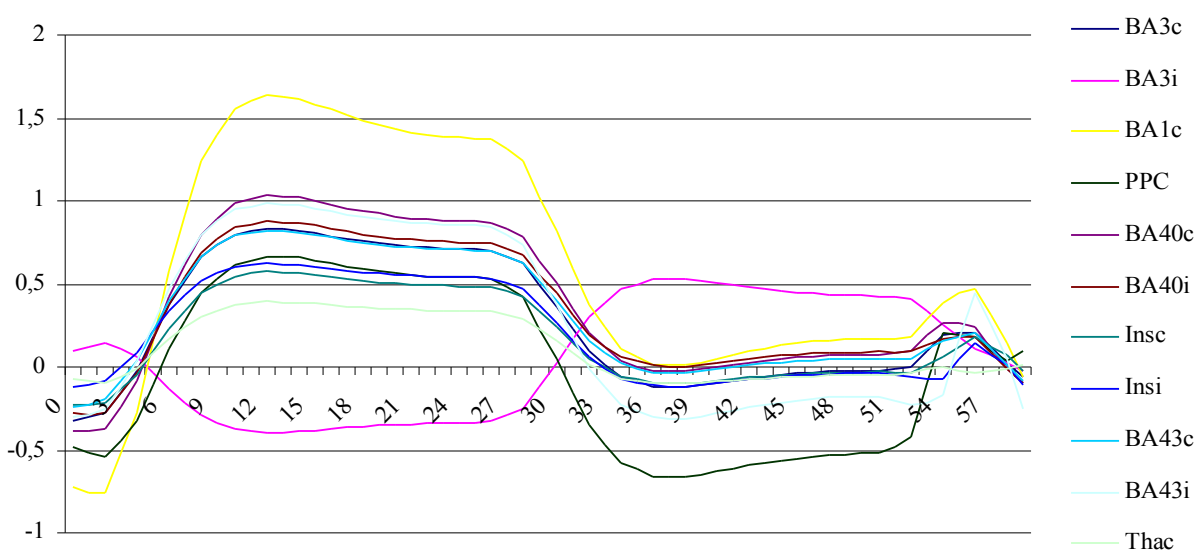


Abbildung 12: Gemittelter zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals von allen Probanden für alle ROI der Bedingung Block

Tabelle 10: Übersicht der gemittelten Amplitudengröße bei Block

Block	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Block	0,835	-0,393	1,641	0,666	1,034	0,879	0,573	0,621	0,822	0,987	0,392	-	-	-
StAbw.	± 0,190	± 0,133	± 0,636	± 0,035	± 0,310	± 0,210	± 0,058	± 0,272	± 0,239	± 0,098	± 0	-	-	-
Anzahl	9	8	5	3	5	3	2	2	4	3	1	0	0	0

Absolute gemittelte Amplitudengröße des BOLD-Signal aller Probanden für alle ROI bei der Bedingung Block; Standardabweichung der Amplituden; Anzahl der Einzelamplituden, aus der die gemittelte Amplitude entstanden ist

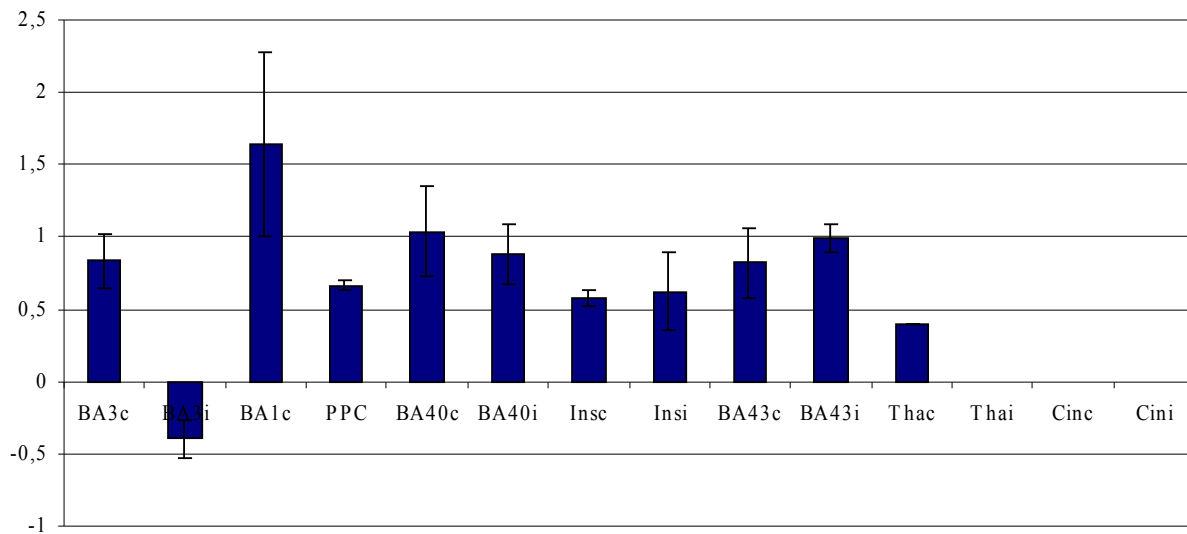


Abbildung 13: Grafische Darstellung als Balkendiagramm der gemittelten Amplitude mit Standardabweichung für Bedingung Block

Die zeitlichen Verläufe der Bedingung Ev100 unterscheiden sich grundlegend von Block. Es ist keine *box-shaped-like* Form zuerkennen. Bei Ev100 lassen sich drei verschiedene Verläufe unterscheiden. Für den größten Teil der ROI (10/11), die mit einem Signalanstieg auf den Stimulus reagieren, steigt das Signal an und erreicht seine größte Amplitude bei 4 bis 6 Sekunden. Danach fällt das Signal wieder fast bis auf den Ausgangswert ab. Weiter onduliert es um die x-Achse und beschreibt in abwechselnder Folge und abnehmender Amplitude drei lokale Maxima und drei lokale Minima. Für die Signalverläufe der zehn ROI, die diesem Muster folgen, gilt, dass sie abhängig von ihrer Signalgröße zum Reiz-Zeitpunkt das beschriebene Reizmuster auf verschiedenen Niveaus durchlaufen. Die ROI Insi hat einen zeitlichen Verlauf, der von dem beschriebenen abweicht. Er besitzt ein frühes lokales Maximum nach 2 Sekunden, fällt dann ab bis zur fünften Sekunde und steigt bis zum absoluten Maximum nach 9 Sekunden wieder an. Danach folgt das Signal von ROI Insi dem ondulierenden Verlauf um die X-Achse der anderen

positiven Verläufe mit einer Verzögerung von ca. 3 Sekunden. Der negative ROI BA3i besitzt einen Signalverlauf, der spiegelbildlich zu ROI Insi ist. Er beginnt mit einem positiven Signal und fällt bis zum lokalen Minimum nach ca. 3 Sekunden ab. Das Signal steigt dann wieder an und erreicht in einem lokalen Maximum nach 5 Sekunden wieder den Ausgangswert, um dann auf das absolute Minimum nach 9 Sekunden abzufallen. Nach dem Durchlauf des absoluten Minimums steigt das Signal von ROI BA3i wieder an und beschreibt gegenläufig den ondulierenden Verlauf gegen Null.

Wie bei Bedingung Block besitzt ROI BA1c aus SI die größte Amplitude (s. Tab. 11). Unterschiedlich zu Bedingung Block ist, dass die übrigen Amplituden der ROI sich in ihrer Höhe stärker unterscheiden und oft eine erheblich größere Standardabweichung aufweisen (s. Abb. 15).

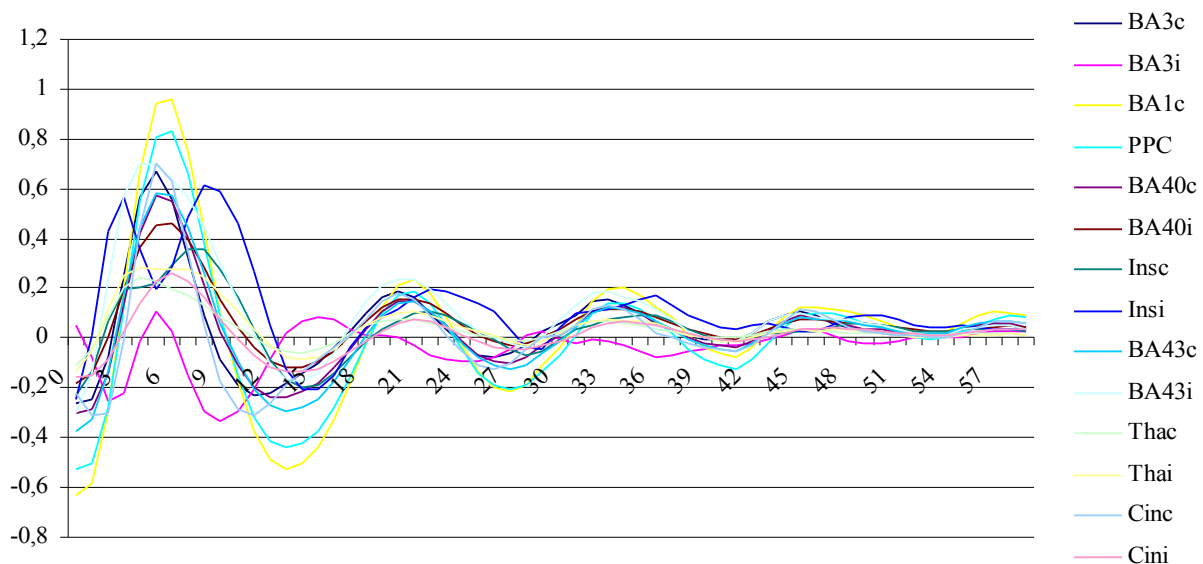


Abbildung 14: Gemittelter zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals von allen Probanden für alle ROI der Bedingung Ev100

Tabelle 11: Übersicht der gemittelte Amplitudengröße bei Ev100

	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Ev100	0,668	-0,335	0,956	0,832	0,573	0,462	0,202	0,614	0,585	0,702	0,241	0,284	0,699	0,257
StAbw.	± 0,213	± 0,243	± 0,434	± 0,384	± 0,220	± 0,117	± 0,263	± 0,620	± 0,199	± 0,347	± 0,180	± 0,049	± 0,179	± 0,520
Anzahl	9	6	9	6	10	7	10	6	8	8	3	2	5	2

Absolute gemittelte Amplitudengröße des BOLD-Signal aller Probanden für alle ROI bei der Bedingung Ev100; Standardabweichung der Amplituden; Anzahl der Einzelamplituden, aus der die gemittelte Amplitude entstanden ist

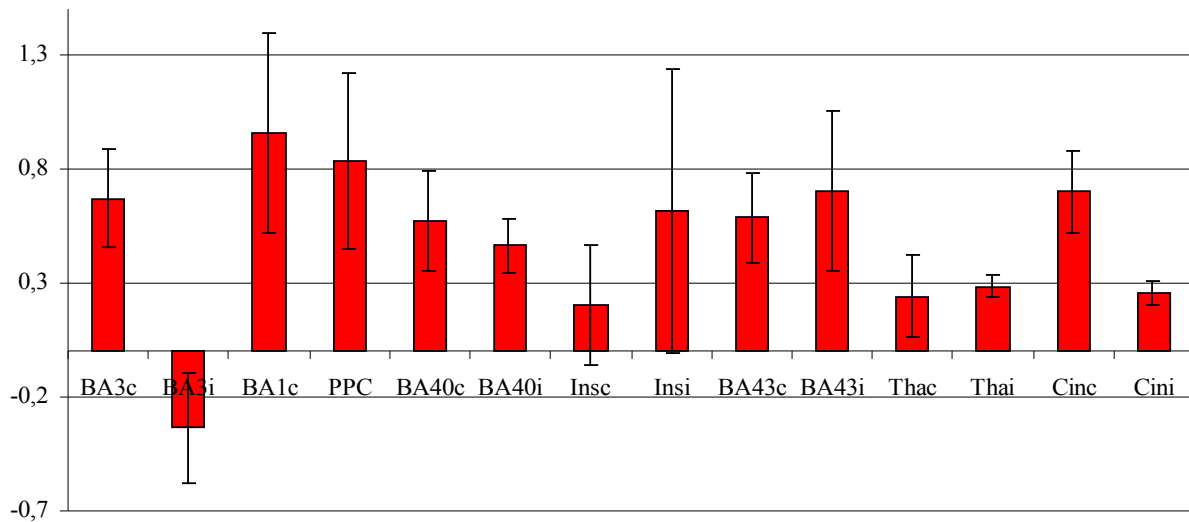


Abbildung 15: Grafische Darstellung als Balkendiagramm der gemittelten Amplitude mit Standardabweichung für Bedingung Ev100

In Abbildung 16 sind die zeitlichen Verläufe der Bedingung Ev10 dargestellt. Wie bei Bedingung Ev100 ähneln die Verläufe der positiven ROI einer Schwingung. Sie beginnen zum Reizzeitpunkt mit unterschiedlichen Signalstärken und steigen nach ca. 3 bis 4 Sekunden auf ein Maximum an. Danach folgt, wie bei Ev100, die ondulierende Schwingung gegen Null. Es ist auffallend, dass das Signal nach Durchlaufen des Maximums unterschiedlich stark und nicht wie bei Ev100 relativ gleich stark ist. Erst mit Zunahme der Zeit verringern sich die Unterschiede, und die Signalstärken nähern sich einander an (s. 4.3.7 Material und Methoden). Über den Verlauf des negativen ROI BA3i ist festzustellen, dass es hier keinen anderen Verlauf gibt, der um die x-Achse gespiegelt, diesem entspricht. Der Verlauf von BA3i beginnt nach Reiz mit einem hohen Signal und erreicht nach 2 – 3 Sekunden ein lokales Minimum. Danach beginnt eine Schwingung, die ähnlich wie bei Ev100 bedingt invers mit einer Phasenverschiebung von nicht genau einem π zu den anderen Schwingungen, verläuft. Die Amplituden, die auf das erste lokale Minimum folgen, nehmen kaum an Größe ab, und es besteht kein synchroner oder desynchronisierter Verlauf im Verhältnis zu den übrigen Verläufen.

BA1c (SI) hat bei Bedingung Ev10 nicht die größte Amplitude, sondern PPC in SII (s. Abb. 17). Die Mittelwerte von positiven ROI aus SI und den übrigen liegen alle nah beieinander. Sie schwanken um die Signalstärke von 0,1 bis 0,2.

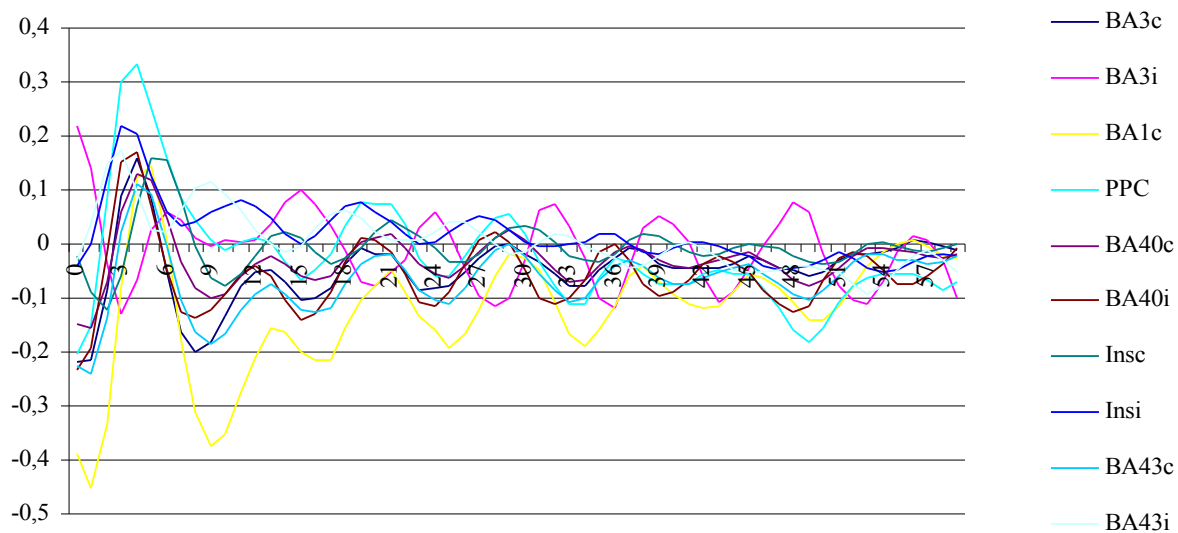


Abbildung 16: Gemittelter zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals von allen Probanden für alle ROI der Bedingung Ev10

Tabelle 12: Übersicht der gemittelte Amplitudengröße bei Ev10

	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Ev10	0,158	-0,130	0,143	0,332	0,131	0,171	0,159	0,218	0,112	0,173	-	-	-	-
StAbw.	$\pm 0,083$	$\pm 0,042$	$\pm 0,060$	$\pm 0,180$	$\pm 0,085$	$\pm 0,168$	$\pm 0,185$	$\pm 0,101$	$\pm 0,085$	$\pm 0,129$	-	-	-	-
Anzahl	5	3	4	2	6	7	5	3	5	3	0	0	0	0

Absolute gemittelte Amplitudegröße des BOLD-Signal aller Probanden für alle ROI bei der Bedingung Ev10; Standardabweichung der Amplituden; Anzahl der Einzelamplituden, aus der die gemittelte Amplitude entstanden ist

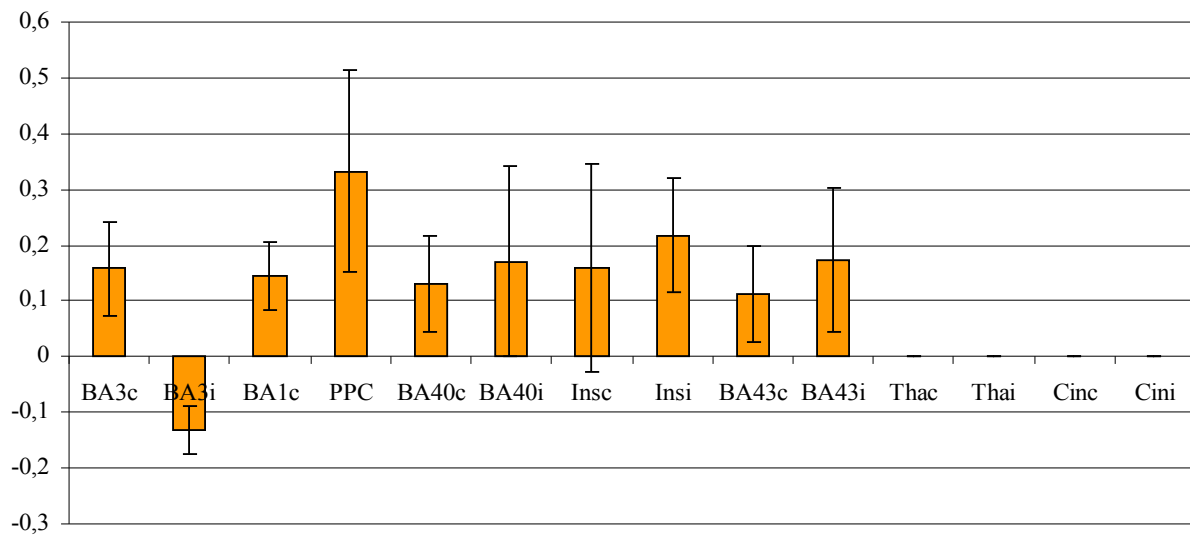


Abbildung 17: Grafische Darstellung als Balkendiagramm der gemittelten Amplitude mit Standardabweichung für Bedingung Ev10

5.2 Modulation des BOLD-Signals durch den Reiz in Abhängigkeit seiner Dauer

Um erkennen zu können, ob das Verhältnis von Reizdauer zu Signalstärke proportional oder nichtproportional ist, wurden die ROI in Bezug zur Referenzregion BA3c gesetzt. Ein nichtproportionales Verhältnis stünde hierbei für ein habituelles Verhalten.

Um den Unterschied zwischen dem absoluten und relativen Signal zu verdeutlichen, sind die Abbildungen 13, 15 und 17 in der Abbildung 18 zusammen gefasst. Abbildung 19, 20 sowie die Tabelle 13 zeigen die relativen Signale in Bezug auf die Referenzregion und ihre Standardabweichung. Bei den ROI BA1c, BA40c und BA43c steigt das Verhältnis von Reizdauer zu Signalstärke im Sinne einer Sensibilisierung überproportional. Drei von 14 ROI (BA40i, Insc und BA43i) lassen keinen Zusammenhang erkennen. Für die 4 extrakortikalen ROI Thac/i und Cinc/i ist kein Vergleich möglich, da sich nicht ausreichend viele Gruppen-ROI wieder finden ließen. Ein habituelles Muster wiesen folgende ROI auf: PPC, BA3i. Hierbei kam es bei einer Zunahme der Reizdauer zu einer Abnahme der Reizänderung.

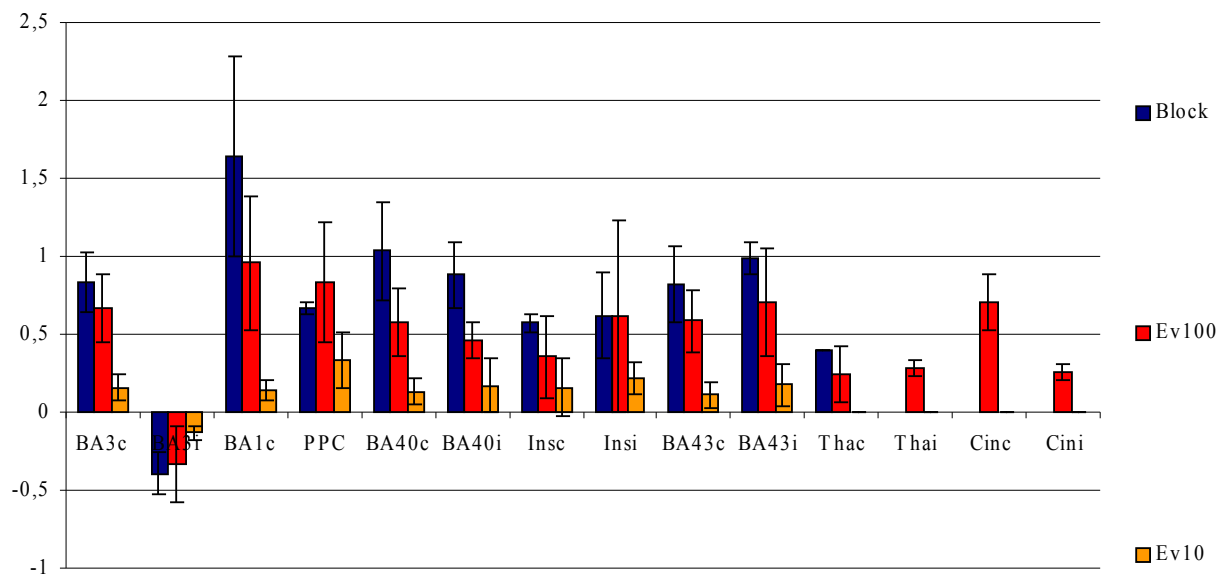


Abbildung 18: Grafische Übersicht als Balkendiagramm der absoluten gemittelten Amplituden mit Standardabweichung des zeitlichen BOLD-Signalverlauf der Bedingungen Block, Ev100 und Ev10

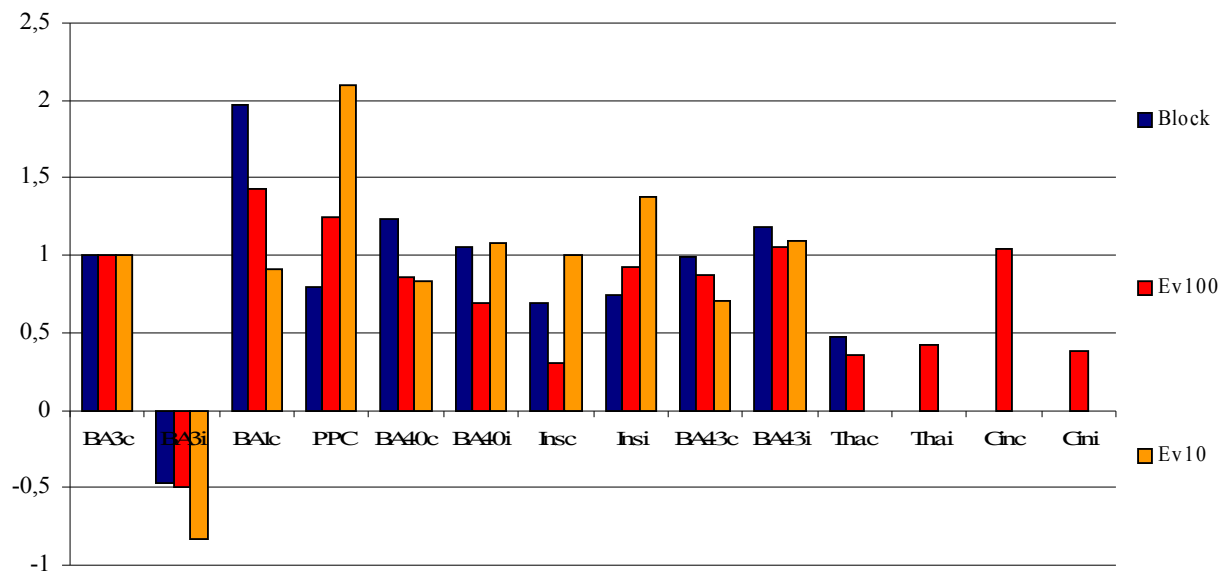


Abbildung 19: Grafische Übersicht als Balkendiagramm der absoluten gemittelten Amplituden des zeitlichen BOLD-Signalverlauf in Bezug zur Referenzregion (BA3c) von Block, Ev100 und Ev10

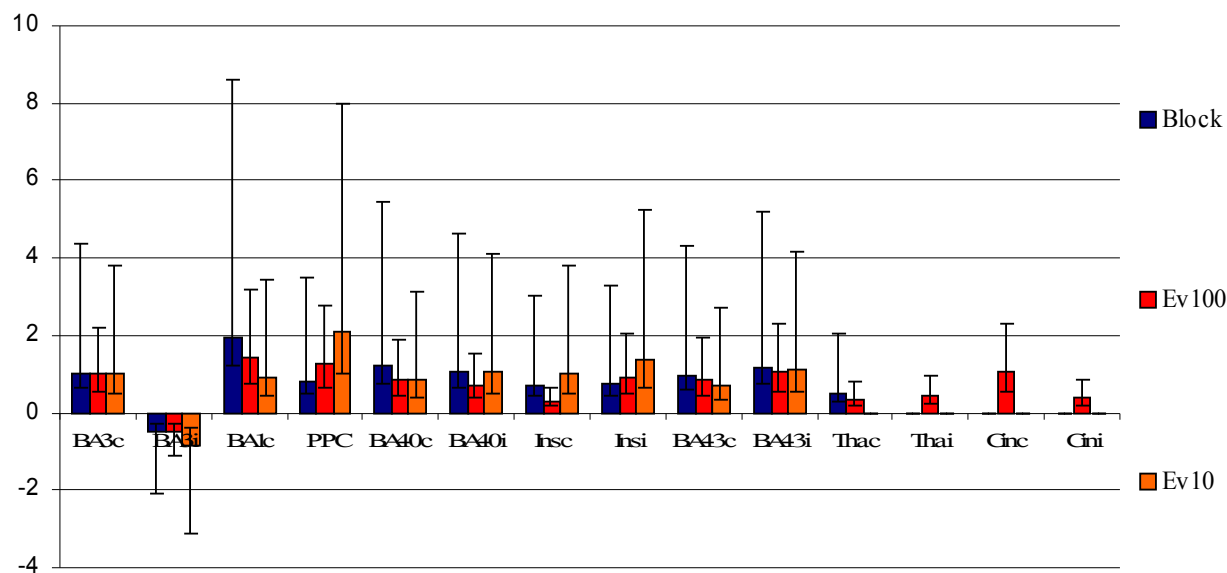


Abbildung 20: Grafische Übersicht als Balkendiagramm der absoluten gemittelten Amplituden des zeitlichen mit Standardabweichung BOLD-Signalverlauf in Bezug zur Referenzregion (BA3c) von Block, Ev100 und Ev10

Tabelle 13: prozentuale Signal im Vergleich zu Referenzregion (BA3c)

%	BA3c	BA3i	BA1c	PPC	BA40c	BA40i	Insc	Insi	BA43c	BA43i	Thac	Thai	Cinc	Cini
Block	100	- 47	197	80	124	105	69	74	98	118	47	-	-	-
Ev100	100	- 50	143	124	86	69	30	92	87	105	36	42	105	38
Ev10	100	- 91	91	210	83	108	101	38	71	110	-	-	-	-

6 Diskussion

6.1 Regionen, die auf somatosensible Stimulation reagieren

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden für das Reiz-*setup* drei verschieden lange Stimuli mit gleicher Reizstärke verwendet. Da bisher nicht geklärt ist, wie das Zentrale-Nervensystem auf Reize unterschiedlicher Stimuluslänge bei gleicher Reizstärke reagiert, wurde als erstes die Analyse eines Durchschnitts-Datensatz (*avg*), der aus allen Einzel-Datensätzen angefertigt wurde, durchgeführt. Bei der Analyse wurde nach aktivierten Hirnarealen gesucht. In der folgenden Analyse der einzelnen Probandendaten wurden die identifizierten Regionen dazu genutzt, um eine grobe Orientierung zu erhalten, wo sich beim einzelnen eine aktivierte Region befindet.

Im gesamten *avg*-Datensatz wurden 14 verschiedene *Cluster* gefunden, die auf die Elektrostimulation mit neuraler Erregung reagierten. Die *Cluster* befanden sich im primären und sekundären somatosensiblen Kortex, in der Insel, im Thalamus und im *Gyrus cinguli*.

Begonnen wird mit der Diskussion der *Cluster* des Thalamus. Es konnte bei diesem *Cluster* eine bilaterale Ausprägung festgestellt werden, die beiden *Cluster* unterscheiden sich aber in der Lage ihrer Position. Der *Cluster* auf der kontralateralen Seite (Thac) befindet sich im ventroposterioren Kerngebiet des Thalamus. Dieses Kerngebiet erhält somatosensible Afferenzen aus der Peripherie (Kaas 1990). Dort werden sie umgeschaltet und weiter in den primären und sekundären somatosensiblen Kortex geleitet. Der *Cluster* im ipsilateralen Thalamus liegt im Vergleich zum kontralateralen *Cluster* weiter medioventral. Sein Zentrum ist im Bereich der anterioren Kerngruppe. In Untersuchungen an Tieren stellte sich heraus, dass diese Kerngruppe efferente Verbindungen für schmerzhaft Erregungen in den *Gyrus cinguli* und den Hippocampus besitzt (Vogt et al. 1987). Aufgrund der unterschiedlichen Lage der beiden *Cluster* im Thalamus ist anzunehmen, dass die beiden nicht die gleichen funktionellen Aufgaben besitzen. Nach der klassischen Vorstellung des somatosensiblen Systems wird im Thalamus eine Empfindung immer auf die kontralaterale Gegenseite geleitet, moduliert und von dort weiter mit folgenden Neuronen verschaltet. Der kontralaterale *Cluster* im Thalamus folgt diesem Bild. Die Empfindung Schmerz dagegen wird bilateral verarbeitet (Qiu et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit konnte aber nur auf der ipsilateralen Seite ein *Cluster* im anterioren Kerngebiet gefunden werden. Für das Fehlen eines solchen Gegenstücks im kontralateralen Thalamus gibt es keine eindeutige Erklärung.

Möglicherweise wird der „Schmerz“-*Cluster* vom *Cluster* überdeckt, der durch die schmerzlosen Anteile der Empfindung ausgelöst wurde.

Im primären somatosensiblen Kortex konnten zwei *Cluster* gefunden werden, die durch die Stimulation angeregt wurden. Der eine befindet sich in der Mitte der rostralen Wand des *Gyrus postcentralis* (BA3c). Histologisch entspricht dieser Ort der Brodmannregion 3b. Die Brodmannregion 3b fungiert als Tor für somatosensible Impulse der oberflächlichen Haut (Iwamura 1998). Weiter medial von dieser Position liegt auf dem Dach des *Gyrus postcentralis* der zweite *Cluster* (BA1c). Er befindet sich innerhalb der Brodmannregion 1. An dieser Stelle werden ebenfalls Informationen aus dem Bereich der Hautrezeptoren verarbeitet. Verbindung von Brodmann Area 3b nach Brodmann Area 1 sind bereits bekannt (Merzenich et al. 1978). Die Ergebnisse in diesem Bereich des primären somatosensiblen Kortex stimmen mit den bekannten Erkenntnissen überein (Del Gratta et al. 2000, Del Gratta et al. 2002, Kurth et al. 2000). Nach den aktivierten *Clustern* zu urteilen, führt demnach eine Elektrostimulation vorrangig zu einer oberflächlichen Aktivierung der Hautrezeptoren. Muskelspindeln, die bei der Kontrollbewegung des Daumens ebenfalls hätten aktiviert werden können, sind anscheinend als zweitrangig zu betrachten. In keinem Anteil des primären somatosensiblen Kortex, der Informationen von Rezeptoren aus der Körpertiefe erhält (Brodmannregion 3a und 2), wurde ein aktivierter *Cluster* gefunden. Dies spricht gegen die Erregung von Muskelspindeln. Zusätzlich zu den zwei Aktivierungen im kontralateralen Kortex zeigte sich im ipsilateralen Kortex eine Deaktivierung auf der gleichen Höhe. Anhand der Ω -Struktur im Schnittbild ließ sich die Deaktivierung örtlich der rostralen Wand des *Gyrus postcentralis* zuordnen. Eine Differenzierung zwischen Region 3a oder 3b war nicht möglich. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits von Arthurs (Arthurs et al. 2004) gemacht. Über die genaue Funktion einer Deaktivierung in der ipsilateralen Hemisphäre ist bisher noch nichts bekannt. Im Abschnitt 6.3 wird ein möglicher Erklärungsansatz vorgeschlagen.

Kaudal hinter den *Clustern* im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex befindet sich ein weiterer *Cluster* (PPC), der auf die Stimulation reagierte. Er ist im sekundären somatosensiblen Kortex an der Grenze der Brodmannregionen 5 und 7 lokalisiert. In älteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass bei aktiver und passiver Bewegung Teile dieser Region aktiviert werden (Sakata et al. 1973). Neuere Untersuchungen kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass dieses Zentrum Aufgaben der Schmerzverarbeitung übernimmt (Apkarian et al. 1999). Davis und Witting konnten dies noch weiter definieren (Davis et al. 2002, Witting et al. 2001). Sie kamen in

ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die Region an der Grenze von Brodmann Area 5 und 7 eine wichtige Rolle bei der Orientierung und Zielrichtung von Aufmerksamkeit zu einem schmerzhaften Reiz spielen. Obwohl die Stimulusstärke bei der Stimulation unterhalb der subjektiven Schmerzschwelle lag, wird durch die Aktivierung eines Gebietes, das durch Schmerz aktiviert wird, ein schmerzhafter Aspekt der Elektrostimulation gesichert. Wodurch dieses Anzeichen bei der vermeintlich schmerzfreien Stimulation verursacht wird, ist ungeklärt. Es besteht möglicherweise ein Unterschied zwischen Schmerz, der in das Bewusstsein eintritt, und einer Art von Schmerz, die nur auf neuraler Ebene festzustellen ist, aber nicht empfunden wird.

An der Schnittstelle von *Sulcus centralis* und *Sulcus lateralis* liegt ein weiterer bilateraler *Cluster* im medioparietalen Operkulum. Diese Stelle entspricht der relativ kleinen Brodmannregion 43. In mehreren Arbeiten über das sekundäre somatosensible System wurden Aktivierungen auf Stimulation an diesem Ort belegt (Disbrow et al. 2000, Francis et al. 2000, Ruben et al. 2001). Den Neuronen dieser Region wird dabei eine Aufgabe als integratives Zentrum zugesprochen, welches Informationen aus verschiedenen Systemen (Schmerz, Emotion, Motorik Epikrisis) erhält und diese dann weiter verarbeitet. Der in dieser Arbeit gefundene bilaterale *Cluster* entspricht den Erkenntnissen in dieser Hinsicht und bestätigt somit die vorangegangenen Untersuchungsergebnisse.

Weiter kaudal von ROI Ba43 entlang des *Sulcus lateralis* offenbarte sich ein zusätzlicher Aktivierungsherd. Er liegt im *Gyrus supramarginalis* zwischen *Sulcus lateralis* und *Sulcus postcentralis* und ist dem sekundären somatosensiblen System zugehörig. In diesem Gebiet erstreckt sich die histologische Area 40 nach Brodmann. Aktivität an dieser Stelle auf taktile Stimulation konnte in bereits drei vorangegangenen fMRT-Untersuchungen nachgewiesen werden (Gelnar et al. 1998, Hodge et al. 1998, Golaszewski et al. 2006). Über die Aufgaben der Somatosensorik in diesem Teil (ROI BA40c und ROI BA40i) des Großhirns liegen bisher keine detaillierten Ergebnisse vor. Allgemein wird in diesem Anteil des ZNS eine integrative Tätigkeit mit afferenten Informationen aus anderen Gebieten vermutet.

Neben dem rein somatosensiblen Charakter von taktile Stimulation ist zusätzlich noch die emotionale Komponente zu berücksichtigen. Ausgedrückt wird dies durch die Aktivierung der bilateralen Insel, die in ihrem kaudalen Anteil festgestellt werden konnten. Durch verschiedene Arbeiten über die Aufgabe der Insel bei der Somatosensorik und Schmerzverarbeitung wird die Aktivierung dieser bei somatosensiblen afferenten Input belegt (Jones et al. 1991, Talbot et al. 1991). Um welche Anteile es sich bei der in der vorliegenden Untersuchung handelt, epikritische

Empfindung oder Schmerz, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden. Untersuchungen über die Funktionsverteilung innerhalb der Insel zeigten, dass im kaudalen Teil der Insel Input des schmerzleitenden Systems verarbeitet wird, wogegen im rostralen Anteil Informationen aus dem afferenten somatosensiblen System ankommen (Ferretti et al. 2004). Aufgrund der zusätzlichen Aktivierung von Gebieten des Hirns, die ebenfalls zum Leitungssystem des Schmerzes gehören (Thalamus, *Gyrus cinguli* und postparietaler Kortex), ist anzunehmen, dass bei der Aktivierung der Insel die Komponente Schmerz nicht gänzlich ausscheidet, sondern wahrscheinlich einen nicht unerheblichen Anteil beiträgt (Inui et al. 2003, Opsommer et al. 2001, Tran et al. 2001).

Der letzte *Cluster*, der in der Auswertung des avg-Datensatzes identifiziert wurde, liegt im anterioren *Gyrus cinguli*. Über diese Region ist bekannt, dass sie ebenfalls an der Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass innerhalb des *Gyrus cinguli* Einheiten existieren, die den Schmerz-Input verschiedenartig verarbeiten (Buchel et al. 2002). Bei zunehmender Intensität des Schmerzcharakters konnte nachgewiesen werden, dass eine proportionale Aktivierung im anterioren *Gyrus cinguli* stattfindet (Arthurs et al. 2004). In Zusammenhang mit den bereits erwähnten *Cluster*, die ebenfalls an der Schmerzleitung teilnehmen, passt eine zusätzliche Aktivierung in der Gegend des anterioren *Gyrus cinguli* in das Bild der teilweise schmerzhaften Stimulation und wird durch die Literatur bestätigt.

Abschließend lässt sich feststellen, dass alle der 14 *Cluster* (s. Tab. 14) in Studien bereits beschrieben worden sind. Es ist bisher zu keinem Bericht gekommen, der eine Aktivität aller Zentren auf ein einzelnes Reiz-*setup* beschreibt. Diese große Anzahl an aktivierten *Clustern* zu erhalten, ist in der vorliegenden Untersuchung erstmalig gelungen.

Tabelle 14: Liste der aktivierten *Cluster*

Brodmann Area 3b kontralateral (BA3c)	Brodmann Area 40 bilateral (BA40c/i)
Brodmann Area 1 bilateral (BA1c/i)	Thalamus bilateral (Thac/i)
Brodmann Area 5/7 kontralateral (PPC)	Insel bilateral (Insc/i)
Brodmann Area 43 bilateral (BA43c/i)	<i>Gyrus cinguli</i> bilateral (Cinc/i)

Das Wissen über die Funktion der oben genannten Gebiete, in denen die *Cluster* liegen, variiert stark von einander. Einige Gebiete, in denen die aktivierten *Cluster* liegen, sind bereits intensiven Studien unterzogen worden, wogegen andere bisher nur selten untersucht worden sind. Mit dem

Blick auf die Ergebnisse lässt sich die Elektrostimulation im Sinne einer somatosensiblen Empfindung als „erfolgreich“ bezeichnen.

6.2 Lokale Erregungsschwerpunkte bei unterschiedlicher Reizdauer

Die unter 6.1 beschriebene Suche nach aktivierten *Clustern* wurde bei den *avg*-Daten aller drei Bedingungen durchgeführt. Dabei wurden nicht alle 14 *Cluster* bei allen drei Bedingungen gleichmäßig nachgewiesen. Innerhalb der Bedingungen ergab sich eine auffällige Verteilung. Während der mittleren Reizdauer wurden die 14 bereits genannten *Cluster* gänzlich nachgewiesen, wogegen sich bei der langen (Block) und kurzen (Ev10) Stimulationsdauer nur jeweils acht *Cluster* darstellten. Für beide Bedingungen, lange und kurze Dauer, ließ sich ein Schwerpunkt ermitteln. Die *Cluster* der langen Bedingung besaßen ihren Schwerpunkt im primären somatosensiblen Kortex. Dies drückte sich zusätzlich noch in einem hohen t-Wert aus. Der Schwerpunkt der kurzen Bedingung lag im sekundären somatosensiblen Kortex. Die t-Werte dieser *Cluster* lagen generell unterhalb der von Bedingung Block. Ohne von den t-Werten auf die wirkliche Signalstärke schließen zu können, zeigen diese beiden Schwerpunkte der *Cluster*-Verteilung an, dass es für den jeweiligen Anteil des Kortex eine geeignetere Stimulationsart gibt, bzw. dass eine Stimulationsdauer mittlerer Länge besser geeignet ist, um eine möglichst große Anzahl von *Clustern* zu erregen. Für die Ursache der verschiedenen Verteilungen während der langen und kurzen Reizdauer ist bisher kein Grund gefunden worden. Bei der kurzen Bedingung reicht die Stimulation vielleicht nicht aus, um ein signifikantes Signal im primären somatosensiblen Kortex zu erzeugen. Trotz der kurzen Stimulationsdauer wird im sekundären Kortex darauf mit mittelgradiger Aktivität reagiert. Das gegensätzliche Beispiel stellt die lange Stimulationsdauer dar. Ein robustes Signal ist im primären somatosensiblen Kortex nachzuweisen. Hier verhält sich das Stimulus-zu-Signal-Verhältnis proportional. Im sekundären somatosensiblen Kortex führt eine lange Stimulationsdauer zu einer geringeren Aktivität. Dies könnte der Einfluss von modulierenden Einheiten, wie beispielsweise der Insel oder des Hippocampus sein. Auf die Ausprägung einer „Gewöhnung“ wird im weiteren Verlauf der Diskussion nochmals eingegangen.

6.3 Die Verteilung der aktivierten *Cluster* nach der Signalstärke

Auf die Auswertung des *avg*-Datensatzes folgt die Bearbeitung der einzelnen Probandendatensätze. Hierbei sollte die absolute Stärke des Signals ermittelt werden. Um die absoluten Signalstärken dieser zu erlangen wurden in der Umgebung der *Cluster*-Koordinaten der *avg*-Analyse nach ebenfalls aktivierten *Clustern* gesucht. Grundlage dafür sind nicht die genauen Position im Raum (Talairach-Koordinaten) gewesen, sondern die anatomischen Strukturen in der sie sich bei der *avg*-Analyse befanden. Falls sie vorhanden waren, wurde ihre Position zur weiteren Analyse dokumentiert. Es stellte sich heraus, dass zwischen den drei Stimuluslängen Unterschiede in der Anzahl der aktivierten *Cluster* existieren. Als Tendenz zeichnete sich die unterschiedliche Anzahl der aktivierten *Cluster* bereits bei der Analyse der *avg*-Daten ab. Aber erst mit der Auswertung der einzelnen Datensätze ließ sich dies bestätigen. Die mittlere Stimulation führte zu der größten Anzahl an aktivierten *Clustern*. Es kamen dabei 91 aktivierte *Cluster* zum Vorschein. Während der langen Reizdauer zeigten sich 45 und während der kurzen 44 aktivierte *Cluster*. Anhand dieser Zahlen ist statistisch signifikant gesichert, dass die mittlere Reizdauer die meisten aktivierten *Cluster* auslöst. Für die Ursachen dieser Verteilung gelten die gleichen Vermutungen wie bei der *avg*-Analyse. Die kurze Stimulusdauer reicht wahrscheinlich nicht aus, um bei vielen Probanden ein messbares BOLD-Signal auszulösen. Dies schlägt sich besonders im primären somatosensiblen Kortex wieder. Die lange Stimulationsdauer wiederum besitzt im primären somatosensiblen Kortex eine ausgeprägte Signalstärke und aktiviert im sekundären somatosensiblen Kortex weniger *Cluster*. Es besteht die Möglichkeit, dass inhibitorische Prozesse dafür ursächlich sind. Es werden zukünftig weitere Untersuchungen benötigt um die genaue Ursache der Verteilung aufzuklären.

6.4 Die Signalstärke in Abhängigkeit von der Reizdauer

Nach der Dokumentation der *Cluster*-Koordinaten im Probandendatensatz wurde für diese Orte der zeitliche Verlauf des BOLD-Signal berechnet. Damit waren die absoluten Signalwerte zugänglich und konnten ausgewertet werden. Im primären somatosensiblen Kortex zeigte sich kontralateral ein ansteigendes Verhältnis von Stimulus zu absolutem Signal. Eine lange

Stimulusdauer verursachte ein starkes Signal. Eine kurze Stimulusdauer verursachte ein geringes Signal. Dieser Zusammenhang von Stimulus und Aktivität ist bekannt und wird in den vorliegenden Ergebnissen nochmals bestätigt (Kampe et al. 2000). Auf der ipsilateralen Seite war die Beziehung reziprok. Hier führte die lange Stimulation zur stärksten absoluten Signalabnahme, gefolgt von der mittleren und kurzen Stimulusdauer. Aufgrund des Verhältnisses zwischen kontra- und ipsilateralem Signalverlauf ist anzunehmen, dass eine Beziehung zwischen kontralateraler Aktivierung und ipsilateraler Deaktivierung besteht. Im Jahre 1995 wurde von Drevets diese Art von Beziehung beschrieben (Drevets et al. 1995). In seiner Arbeit berichtet er von Deaktivierungen in Hirnarealen, die temporär weniger beansprucht werden. Von Gusnard und Raichle wurde dieses Verhalten als Anzeichen von gerichteter neuraler Aktivität gedeutet (Gusnard und Raichle 2001). Dabei werden über die Kommissurbahnen inhibitorische Impulse auf die gegenüberliegende ipsilaterale Seite geleitet. Es ist dadurch möglich, kurzzeitig neurale Aktivität zu bündeln und auf einen Stimulus schnell zu reagieren. Nicht benötigte Areale werden dabei nicht aktiviert. Den hier vorliegenden Ergebnissen widersprechen die Untersuchungen von Korvenoja und Nihashi (Korvenoja et al. 1999, Nihashi et al. 2005). Sie konnten auch in der ipsilateralen Hälfte einzelne *Cluster*, die eine Zunahme der Aktivierung aufwiesen, finden. Eine weitere Reihe von Untersuchungen kann dabei helfen, den Ursprung dieses Widerspruchs aufzudecken. Und die Frage klären, ob hierbei ein grundlegender Unterschied in der Funktion des neuralen Netzwerks vorliegt oder nicht. Der sekundäre somatosensible Kortex zeigt mit einer Ausnahme das gleiche proportionale Verhältnis wie der primäre. Mit ansteigender Reizdauer nimmt hier die Stärke des Signals zu. Die einzige Ausnahme bildet der *Cluster* an der Grenze von Brodmannregion 5 und 7 im postparietalen Kortex (PPC). Hierbei kam es bei der mittleren Reizdauer zum größten Antwortsignal. Danach folgten die Antworten auf die lange und abschließend auf die kurze Stimulusdauer. Über die Ursachen und die Funktion dieser Verteilung existieren keine Ergebnisse. Bei genauerer Betrachtung ist gerade bei der Ausnahme PPC auffällig, dass ein Gebiet, das sich mit der Verarbeitung von Reaktionen auf Schmerz bzw. unangenehme Stimuli befasst ist, gerade auf die mittlere Stimulusdauer so ausgeprägt reagiert. Die Tatsache, dass im kontralateralen Thalamus und im bilateralen *Gyrus cinguli* ausschließlich während der mittleren Dauer aktivierte *Cluster* gefunden werden konnten und diese Areale auch an der Schmerzverarbeitung teilnehmen, weist stark auf eine Schmerzkomponente innerhalb der mittleren Stimulationsdauer hin. Im Umkehrschluss enthalten die beiden anderen Stimulusarten keinen oder geringere Aspekte eines Schmerzes.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Regionen, die an der Verarbeitung von Schmerz und der Reaktion auf neuartige Reize (potentiell schmerzhaft Reize) beteiligt sind, zeigen während der mittleren Stimuluslänge im Vergleich zu den anderen beiden besonders hohe Signalwerte. Im einzelnen sind dies die Region an der Grenze der Brodmann Area 5/7, der ipsilaterale Thalamus und der bilaterale *Gyrus cinguli*. Insbesondere, dass im ipsilateralen Thalamus und den bilateralen *Gyri cingulorum* ausschließlich während der Bedingung Ev100 signifikante *Cluster* gefunden werden konnten, signalisiert eine schmerzhaft Empfindung bei der mittellangen Stimulationsart von Ev100. Obwohl die Reizstärke bei den anderen beiden Bedingungen unverändert blieb, führte sie anscheinend zu keiner Aktivierung von Schmerzzentren. Warum gerade der Stimulus von mittlerer Länge besonders die Schmerz-Regionen aktiviert hat, ist nicht bekannt. Möglicherweise ist das Produkt aus Länge und Stärke verantwortlich, dass ein Reiz als Schmerz wahrgenommen wird, wenn er eine bestimmte Schwelle überschreitet. Damit ist neben dem Einfluss der Stimulusstärke bewiesen, dass die Stimulusdauer ebenfalls entscheidende Einflüsse auf die neurale Reaktion des ZNS besitzt.

6.5 Habituation

Als Habituation wird die verringerte Reaktion auf eine Stimulation bei zunehmender Stimulationsdauer bezeichnet. Um eine solche Situation zu erzeugen, wurden in der vorliegenden Untersuchung zwölf Probanden drei Stimulationsbedingungen unterschiedlicher Länge ausgesetzt. Die aus den zeitlichen Signalverläufen erhaltenen Signalstärken müssen zur Beurteilung einer vorliegenden Habituation in Proportion zu ihrem Stimulus gesetzt werden. Dies erfolgt, wenn man die Signalstärke durch ein Signal dividiert, das proportional stark zum Reiz ist. Diese Bedingung erfüllt einer der beiden *Cluster* im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex (BA3c) (Kampe et al. 2000). Das Ergebnis einer solchen Division wird im weiteren Verlauf als „relativer Signalwert“ bezeichnet.

Die relativen Signalwerte des zweiten *Cluster* im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex (BA1c) zeigen, dass es in diesem Bereich zu keiner Habituation kommt. Es gilt, je länger die Reizdauer ist, desto stärker fällt auch die relative Signalantwort aus. Im ipsilateralen Zentrum dagegen zeigt sich ein umgekehrtes Bild. Hier kommt es bei kurzer Stimulusdauer zu der

stärksten relativen Signalveränderung. Diese Signalverteilung entspricht einem Habituationsverhalten. Physiologisch ist dieses Verhalten sinnvoll. Auf einen kurzen unbekannten Reiz erfolgt eine intensive Deaktivierung der Gegenseite. Die neurale Aktivität wird auf den neuen Stimulus gerichtet, und das neurale Netzwerk kann reagieren. Mit zunehmender Dauer der Stimulation lässt die relative Deaktivierung nach, und die betroffenen Neurone der ipsilateralen Hemisphäre sind wieder in der Lage, auf neue Stimuli vollwertig zu reagieren. Würde in dieser Region ein proportionales Verhältnis vorherrschen, dann besäße das neurale Netzwerk nicht die Möglichkeit, auf neue Reize adäquat zu reagieren, während es parallel einem anderen Reiz bereits ausgesetzt ist. Die relativen Signalwerte einer zweiten Region zeichnen sich durch ein Habituationsverhalten aus. Es sind die der Grenzregion von Brodmann Area 5 und 7 (PPC). Das stärkste relative Signal wurde nach der kürzesten Stimulationsdauer gemessen. Mit zunehmender Stimuluslänge nimmt das relative Signal ab. Da sich die absolute Signalstärke und die relative Signalstärke der drei Stimuluslängen nicht einfach reziprok zueinander verhalten, wird in der Abbildung 21 ein mögliches Verhältnis der beiden Signale zur Stimuluslänge vorgeschlagen. Die Kurve der absoluten Signalsstärke steigt zu einem Maximum an und fällt dann wieder auf ein Plateau ab. Bis zu diesem Maximum verhalten sich Reiz und Stimulus proportional zueinander. Wenn man davon ausgeht, dass es sich dabei um einen Schmerz handelt, ist dies ein sinnvolles Verhalten. Ab einer bestimmten Länge hat der Schmerz seine Warnfunktion verloren und behindert ab diesem Zeitpunkt nur noch das weitere Reaktionsverhalten. Die kontinuierlich abnehmende Kurve des relativen Signals spiegelt dies theoretisch wieder. Ab dem Zeitpunkt der Reizapplikation mit der Zunahme der Reizdauer lässt die Signaländerung nach, bis auch sie ein stabiles Plateau erreicht. Dann verbleibt die absolute Signalstärke auf einer gleichbleibenden Höhe. Bei der Abbildung 21 ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um keine in ihren Proportionen korrekte Abbildung der beiden Signale zueinander handelt. Es ist nur eine Skizze, um die Vermutung zum besseren Verständnis zu illustrieren.

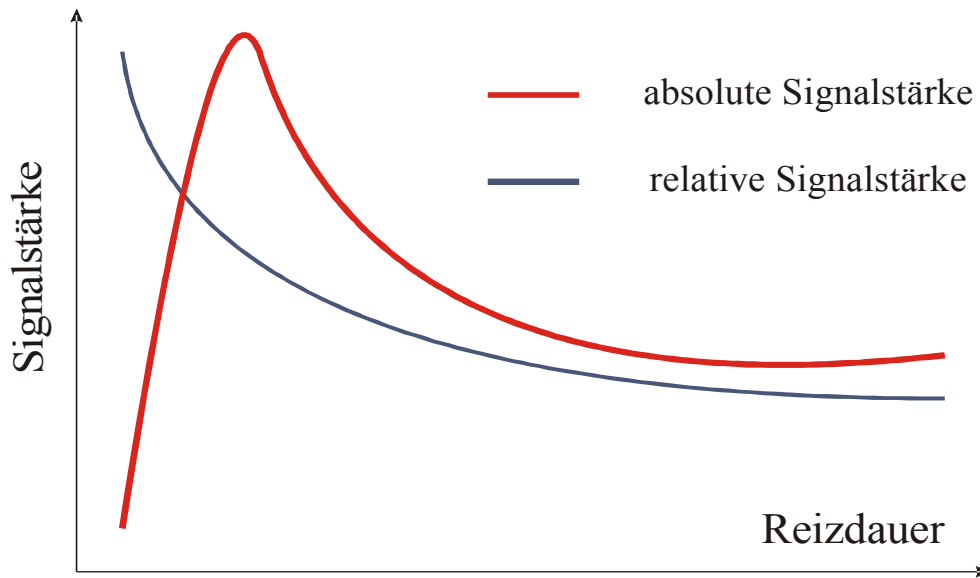


Abbildung 21: Vorschlag zum möglichen Verlauf von absoluter und relativer Signalstärke

Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Richtigkeit dieses Vorschlags zum Verhältnis von absoluter zu relativer Signalstärke zu überprüfen. Bei den übrigen *Clustern* konnte anhand der relativen Signalstärken keine Aussage über eine vorhandene Habituation getroffen werden. Entweder lag dies an den unsystematischen relativen Signalstärken oder an den fehlenden Messwerten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Betrachtung der relativen Signalstärken bei zwei *Clustern* eindeutige Anzeichen eines habituellen Verhalten nachzuweisen sind. Im einzelnen liegen diese *Cluster* in der kontralateralen Brodmann Area 5/7 (PPC) und im primären somatosensiblen Kortex der ipsilateralen Hemisphäre (BA3i). Vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstands lassen sich die erhaltenen Ergebnisse über den *Cluster* PPC in die Erkenntnisse ohne Widerspruch integrieren. Bestätigt wurde, dass der kontralaterale primäre somatosensible Kortex kein Anzeichen von Habituation zeigt. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Deaktivierung im ipsilateralen primären somatosensiblen Kortex, die auf diese Weise noch nicht dokumentiert werden konnte. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, wie die Ergebnisse der übrigen *Cluster* zu interpretieren sind. Damit eröffnet sich ein weiteres wissenschaftliches Feld für die Untersuchung der funktionellen Abläufe des Zentral-Nervensystems mittels der funktionellen MRT-Technik.

6.6 Ist der BOLD-Effekt geeignet um Gehirnaktivität zu messen?

Das Ziel von funktionellen MRT-Studien ist es, lokale Veränderungen der Magnetresonanz als Anzeichen für Aktivität von Neuronen zu messen. Um kein exogenes Kontrastmittel benutzen zu müssen, bedient man sich des BOLD-Effekts, welcher auf dem Zusammenhang von Desoxygenierungsrate des Hämoglobins und der resultierenden Signalveränderung bei einer resonanztomographischen Messung beruht: Aktivierte Neurone verbrauchen Sauerstoff, dadurch nimmt die Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin zu, welches in einer Abschwächung des BOLD-Signals resultiert. Um den erhöhten Bedarf an Sauerstoff zu decken, kommt es jedoch zu einer überschießenden Reaktion der Hämodynamik. Zerebraler Blutfluss und zerebrales Blutvolumen nehmen beide überproportional zu. Durch die starke Zunahme an Fluss und Volumen nimmt die relative Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin ab. Dies führt zu einer Erhöhung der BOLD-Antwort. Die oben geschilderten Zusammenhänge sind in Abbildung 22 zum besseren Verständnis graphisch dargestellt.

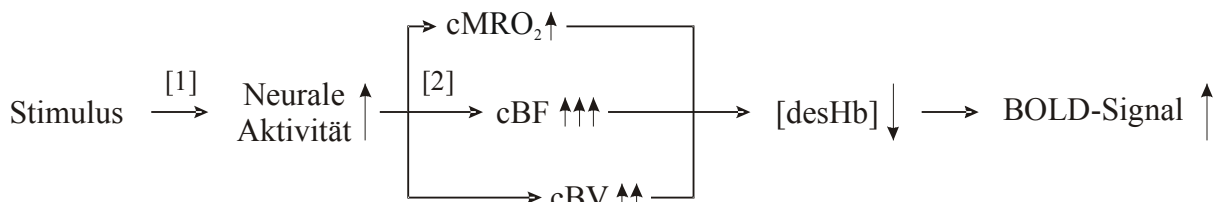


Abbildung 22: vereinfachtes Model des BOLD-Effekts von der Stimulation zur BOLD-Antwort

$cMRO_2$ = zerebrale Metabolismusrate von Sauerstoff, cBF = zerebraler Blutfluss, cBV = zerebrales Blutvolumen, $[desHb]$ = Veränderung der Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin.

Alle Einflussfaktoren betrachtend stellt sich nun die Frage, in welchem Zusammenhang die Aktivität der Neuronen und die BOLD-Antwort stehen. Ist das gemessene BOLD-Signal proportional zur neuronalen Aktivität?

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde ein grob lineares Verhältnis zwischen Reizdauer und Signalstärke festgestellt (Dale und Buckner 1997, Robson et al. 1998, Glover 1999). Es zeigte sich, dass dieser lineare Zusammenhang nur für Untersuchungen mit einer Stimulusdauer von mehr als vier Sekunden gilt. Bei Versuchen mit geringerer Reizdauer konnte keine lineare Beziehung zwischen Stimulus und Signalstärke beobachtet werden. Diese Ergebnisse konnten durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. In den Einzelfallstudien zeigte sich bei Block (Reizdauer = 25 Sekunden) eine proportionale Beziehung zwischen Stimulusdauer und BOLD-

Signal. Bei den Ergebnissen der Bedingung Ev100 (Reizdauer = 2,5 Sekunden) und Ev10 (Reizdauer = 0,3 Sekunden) konnten keine Proportionalität nachgewiesen werden. Diesem Phänomen liegen unterschiedliche Erklärungsansätze zu Grunde: (1) Eine Möglichkeit besteht darin, dass bei einer Reizdauer von weniger als vier Sekunden die Neurone selbst mit einer nichtlinearen Reizantwort reagieren (s. Abb. 22 [1]) (Boynton et al. 1996). Der Grund für das Verhalten einzelner zentraler Neurone ist zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend bekannt. Ein solches Verhalten konnte aber bereits bei anderen neuronalen Systemen nachgewiesen werden (Adrian 1926, Maddess et al. 1988, Bonds 1991). Denkbar wäre eine Beziehung ähnlich der des Alles-oder-Nichts-Prinzips, welches bewiesenermaßen auf Neuronen des peripheren Nervensystems zutrifft. Hierbei wird erst ab einer gewissen Reizstärke eine stereotype Antwort generiert. Bei Übertreten der Reizschwelle wird die Intensität der Reizstärke durch die Frequenz der Aktionspotentiale kodiert. Hiermit ist erst nach Erreichen der Reizschwelle die direkte Linearität zwischen Reizstärke und neuronaler Antwort gewährleistet. Somit besteht bei Betrachtung des einzelnen Neurons zwischen Stimulus und neuronaler Reaktion kein proportionales Verhältnis. Bei Reizdauern über vier Sekunden dagegen erreichen deutlich mehr Neurone die Reizschwelle, so dass die Reaktion insgesamt proportional erscheint. Dieser Erklärung zur Folge wäre das unterschiedliche Verhalten der BOLD-Antwort als eine direkte Reaktion auf die neuronale Aktivität zu deuten. (2) Einen weiteren möglichen Einflussfaktor stellt die Hämodynamik dar. Auch hier gibt es Unterschiede zwischen Anfang und weiterem Verlauf einer Reaktion. Ogawa und Boxermann konnten nachweisen, dass zwischen Sauerstoffsättigung von Hämoglobin und BOLD-Signal keine lineare Proportionalität existiert (Ogawa et al. 1993, Boxerman et al. 1995). Vielmehr ergab sich eine abgeflacht sigmoidale Beziehung. Im Gegensatz zu Blut mit niedrigerer Sauerstoffsättigung bedarf nahezu vollständig mit Sauerstoff gesättigtes Blut eine stärkere Senkung der Sättigung, um eine vergleichbare Veränderung des BOLD-Signals auszulösen. Praktisch ist diese Tatsache bei dem Vergleich von absoluten Beträgen der BOLD-Signalstärke verschiedener Probanden von Bedeutung. Ausgehend von der Anfangssättigung kann es bei einem vergleichbaren Grad der neuronalen Aktivierung zu unterschiedlich starken Veränderungen der BOLD-Antwort kommen. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten kann die ebenfalls sigmoidal verlaufende Sauerstoffbindungskurve von Hämoglobin sein. Abhängig von der Sättigung des Hämoglobins wird ein variierender Sauerstoffpartialdruck benötigt, um die Sauerstoffsättigung zu steigern. Da die Sauerstoffsättigung vom arteriellen zum venösen Schenkel um bis zu 40% sinken kann, fließt mit

diesem Verhältnis ein nichtlinearer Faktor in das System der BOLD-Effektmessung ein, der bei der Diskussion von Stimuli mit einer Dauer von unter vier Sekunden bedacht werden muss, da gerade in diesem Bereich die Nichtlinearität zum Tragen kommt. Des weiteren ist zu beachten, dass bei neuraler Aktivität ein Ungleichgewicht zwischen zerebralem Blutfluss und zerebralem Blutvolumen entsteht (Buxton et al. 1998). Dadurch wird eine Konzentrationsschwankung von desoxygeniertem Hämoglobin ausgelöst, die erst nach einer Initialphase in ein Gleichgewicht übergeht. Mit auftretender neuronaler Aktivität steigt der zerebrale Blutfluss lokal an. Die Konzentration an desoxygeniertem Blut sinkt ab und das BOLD-Signal nimmt zu. Nach kurzer Zeit kontrahieren sich die postkapillären Sphinkter, und der Abfluss des Blutes wird gedrosselt. Es kommt zur Zunahme des Blutvolumens im Kapillarbett. Relativ gesehen steigt nun wieder der Anteil der desoxygenierten Hämoglobinmoleküle an, und das BOLD-Signal wird verringert. Erst nach einiger Zeit stellt sich ein Gleichgewicht ein. Aufgrund der oben genannten Mechanismen bei Reizdauern von unter vier Sekunden kann deswegen nicht von einer linear proportionalen Beziehung in diesem Bereich zwischen Stimulus und BOLD-Signal gesprochen werden. Im Allgemeinen wird die Tatsache ignoriert, dass sich Stimulus und BOLD-Signal bei einer Reizdauer von unter vier Sekunden nicht linear verhält. Man geht von einem grob linearen Verhältnis aus. Die hierdurch entstehenden Fehler werden als vernachlässigbar klein angesehen. In Bezug auf die vorliegende Arbeit sollte jedoch bedacht werden, dass gerade kurze Reizdauern bei der Untersuchung auf eine Habituation im Vordergrund des Interesses stehen. Die Tatsache der Nichtlinearität zwischen Stimulus und BOLD-Signal muss somit als potentielle Fehlerquelle bei der weiteren Auswertung im Auge behalten werden.

Vor der Auswertung der einzelnen Probandendatensätze in der Einzelfall-Untersuchung wurde mit den gleichen Datensätzen eine Gruppenanalyse durchgeführt. Es wurde aus den Probanden-Datensätzen ein durchschnittlicher Datensatz (*avg*) erzeugt. Dieser Durchschnitts-Datensatz wurde daraufhin nach signifikanten *Clustern* durchsucht. Die Datensätze der Einzelfallstudie sollen danach auf die signifikanten *Cluster* der Gruppenanalyse hin untersucht werden. Bei der Identifikation der *Cluster* im Durchschnitts-Datensatz ergab sich das Problem, *Cluster*, die durch neurale Aktivität ausgelöst wurden, von *Clustern* eines anderen Ursprungs zu unterscheiden. Bereits 1993 berichtete Lai darüber, dass bei funktionellen Messungen des BOLD-Signals innerhalb des venösen Systems BOLD-Antworten gemessen werden konnten, die nicht durch die Aktivität der Neurone verursacht wurden (Lai et al. 1993). In mehreren Fällen befand sich das Signal dabei um mehrere Zentimeter vom wirklichen Ort der neuralen Erregung entfernt. Die

Ursache für das Entstehen von BOLD-Signalen in venösen Gefäßen ist auf die schwankende Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin zurückzuführen. Solche Konzentrationsänderungen setzen sich aus dem venösen Abflussgebiet in die Drainagevene fort und verursachen, wie eine neurale Aktivität, eine BOLD-Antwort. Im gleichen Jahr fand Frahm heraus, dass die Stärke solcher BOLD-Signale um bis zu 20% erhöht werden kann, indem man die Größe der Messvoxel verringert (Frahm et al. 1993). Mit der ausreichenden Verkleinerung der Voxelgröße sind die Voxel in der Lage, das Lumen eines Gefäßes komplett auszufüllen. Das gesamte Volumen eines solchen Voxel ist dabei nahezu mit Blut gefüllt. Ein größerer Voxel umfasst an der gleichen Stelle zusätzlich zum intravasalen venösen Blut umliegende Strukturen, die kein Blut enthalten, wie beispielsweise Bindegewebe. Bezogen auf das gesamte Voxelvolumen ist die Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin in einem kleineren Voxel größer als in einem Voxel mit größerem Ausmaß. Da das BOLD-Signal als Durchschnittswert für ein Voxelvolumen berechnet wird, führt eine Verkleinerung der Voxelgröße daher zu einer Signalverstärkung im verkleinerten Volumen. Auf diese Weise wird in venösen Gefäßen mit zunehmender Verkleinerung der Voxelgröße ein ansteigendes BOLD-Signal gemessen, das aus einem *Cluster* mit geringer Voxelanzahl besteht. Hoogenraad konnte nachweisen, dass dieser Effekt mit stetiger Verkleinerung der Voxelgröße verstärkt ausgelöst werden kann und immer kleinere Gefäße erkannt werden können (Hoogenraad et al. 1999). In einer vorangegangenen Untersuchung von Wong et al. (Wong et al. 1997) mittels der *arterial spin labeling*-Technik (ASL), bei der das BOLD-Signal und der zerebrale Blutfluss gleichzeitig gemessen werden können, wurde festgestellt, dass es durch das Vorgehen der Voxelverkleinerung auch innerhalb des Parenchyms zu Signalverstärkungen kommt, die fälschlicherweise nicht mit Gefäßsignalen verwechselt werden dürfen. Gestützt auf die Ergebnisse der oben genannten Arbeiten lässt sich sagen, dass die Messung des BOLD-Signals eine Methode ist, mit der man neurale Aktivität des Zentral-Nervensystems nachweisen kann. Um eine Unterscheidung von Gefäßen und neuraler Aktivität zu ermöglichen, muss jedoch eine ausreichend kleine Voxelgröße gewählt werden. Bei Untersuchungen der exakten somatotopischen Gliederung oder bei Untersuchungen, die eine hohe örtliche Auflösung benötigen, ist die *arterial spin labeling*-Technik die geeignetere Methode. Hier können Gefäße an ihrem Blutfluss direkt erkannt werden. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde allein die fMRT-Technik benutzt und auf die gleichzeitige Messung der zerebralen Hämodynamik verzichtet. Die Voxelgröße wurde bei der funktionellen Messung auf eine Kantenlänge von 3x 3x 4 Millimetern (36 mm³ Volumen) festgelegt, um den von Frahm

entdeckten Effekt zu nutzen. Zur Identifikation eines Gefäßsignals wurde kein starrer Algorithmus angewandt. Jede funktionelle Aufnahme wurde bei der Auswertung individuell bewertet, und es wurde entschieden, ob es sich möglicherweise um ein Gefäßsignal handelt oder nicht. Entscheidungskriterien waren die Größe, die Morphologie und der maximale Signalwert eines *Clusters*. Zusätzlich wurde noch die Projektionsstelle eines verdächtigen *Clusters* auf die anatomische Maske berücksichtigt. *Cluster*, die nur aus wenigen Voxel bestanden und einen hohen Signalwert aufwiesen, die eine Gefäßform nachbildeten und sich über mehrere anschließende Bildebenen (angrenzende Schichten) erstreckten und/ oder die sich außerhalb des Parenchyms auf die anatomische Maske projiziert ließen, wurden als Gefäß klassifiziert und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Alle übrigen signifikanten *Cluster* wurden zur *region of interest* (ROI) und in die Einzelfalluntersuchung übernommen.

Bei der Auswertung des zeitlichen Verlaufs und der Bestimmung der maximalen Signalstärke war auffällig, dass einige Verläufe zu Beginn, ein bis zwei Sekunden nach Stimulusapplikation, eine Unter- bzw. Überschwingung aufwiesen. Eine Unterschwingung (*initial dip*) wurde das erste mal von Ernst bei der Auswertung einer Messung eines einzigen großen Messvoxel festgestellt (Ernst und Hennig 1994). Bei einer funktionellen Untersuchung wurde das schwindende Verhalten des zeitlichen BOLD-Signalverlauf vor dem Anstieg zum Signalmaximum das erste mal 1995 von Menon dokumentiert (Menon et al. 1995). Menon et al. stellte weiter fest, dass der *initial dip* die neurale Aktivität genauer örtlich bestimmt als die maximale Signalamplitude. In Bezug auf die vorliegende Arbeit ergab sich die Frage, wie bei der Ausmessung der maximalen Signalstärke vorzugehen ist. Eine zusätzliche Schwierigkeit ergaben die Ergebnisse von Hu et al. (Hu et al. 1997). Er zeigte, dass der *initial dip* bei einer Stimulationsdauer von weniger als 1,5 Sekunden an Ausprägung abnahm, während er bei länger Stimulationsdauer (3,6 und 4,8 Sekunden) konstant blieb. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es ließen sich hier unter allen drei Bedingungen eine *initial dip* nachweisen. Im Fall der ROI (BA3i), die mit Negativierung reagierte, zeigte sich sogar ein invertierter *initial dip*. Im Bezug auf den Grad der Ausprägung konnte kein Zusammenhang zur Stimulationsdauer festgestellt werden. Es konnte bisher noch keine völlige Klärung der Ursache des *initial dip* gefunden werden. Yacoub stellt in seiner Untersuchung fest, dass ein lineares Verhältnis zwischen Größe des *initial dip* und der Stärke des angelegten Magnetfeldes besteht (Yacoub und Hu 1999). Die Ergebnisse der Untersuchungen an Ratten durch Marota führten zu der Vermutung, dass der *initial dip* möglicherweise nicht bei allen Spezies vorkommt (Marota et al.

1999). Frabsson wiederum vermutet ein Artefakt durch einen zu kurzen Interstimulus-Intervall, welcher der Hämodynamik nicht genug Zeit lässt, um sich zu beruhigen (Fransson et al. 1998). Die Ergebnisse der nahen Vergangenheit über den *initial dip* weisen darauf hin, dass es sich dabei nicht um eine artifizielle Erscheinung handelt (Yacoub et al. 1999). Wegen der Uneinheitlichkeit der Beurteilung und der erwähnten Widersprüche über den Charakter des *initial dip*, wurde er bei der Bestimmung des Signalmaximums nicht berücksichtigt. Als Algorithmus wurde festgelegt, dass die Signalamplituden-Größe als die Differenz zwischen erstem Maximum und erstem Messwert zum Zeitpunkt $t = 0$ bestimmt wird. Die so ermittelte Größe der Amplitude stellt die Grundlage für die weitere Auswertung der Einzelfall-Studie und Untersuchung einer Habituation dar.

7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung haben gezeigt, wie vielfältig der Einfluss der Stimuluslänge auf die zentrale Reaktion des Nervensystems ist. Es wurde vor Augen geführt, dass die Stimuluslänge allein einen immanenten Einfluss auf die Anzahl der aktivierten Regionen besitzt. Bei der Festlegung eines Reiz-*setup* bei zukünftigen Untersuchungen sollte berücksichtigt werden, dass ein Bereich der Stimuluslänge existiert, der die meisten Regionen im ZNS anspricht. Wenn man sich nach oben oder unten von dieser optimalen Länge entfernt, nimmt die Anzahl der aktivierten Gebiete wieder ab. Für Paradigmen bedeutet dies, dass nicht unbedingt die technische Möglichkeit eine Grenze für die kürzeste Stimulationsdauer bestimmt, sondern auch eine physiologische Schwelle besteht. Jenseits dieser Schwelle reagieren mit zunehmender Kürze des Stimulus mehrere Gebiete nicht mehr auf die Stimulation. Wie genau der Zusammenhang von Stimulusdauer und der Anzahl aktivierter Regionen aussieht, muss in folgenden Studien noch genauer untersucht werden.

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, dass einige Regionen, bei denen bereits nachgewiesen wurde, dass sie auf Schmerz reagieren, auch auf die hier angewandte schmerzlose Elektrostimulation eine Aktivierung zeigen. Dies wirft die Frage auf, warum ein schmerzloser Reiz in diesen Regionen zu einer Aktivität führt. Möglicherweise muss die Empfindung Schmerz in zwei Aspekte unterteilt werden. Zum einen in den bekannten schmerzhaften und zum anderen in einen subjektiv empfundenen schmerzlosen Anteil, der das schmerzverarbeitende System aktiviert, aber nicht im Bewusstsein als Schmerz auftritt. Diesen beiden verschiedenen Arten von Schmerz sollte in einem direkten Vergleich von schmerzloser und schmerzhafter Stimulation nachgegangen werden, um den Charakter der Empfindung Schmerz weiter zu entschlüsseln.

Zusätzlich zur bekannten Aktivierung des ZNS auf periphere Stimulation befand sich auf der ipsilateralen Seite zum Stimulationsort eine Deaktivierung. Der deaktivierte *Cluster* lag im primären somatosensiblen Kortex und liegt im Bereich der Brodmann Area 3. Damit entspricht er dem Areal auf der Gegenseite, das durch die Elektrostimulation aktiviert wurde. Es wird der Anschein erweckt, dass die beiden Gebiete jeweils ihr funktionelles Gegenstück auf der gegenüberliegenden Hälfte des ZNS sind. Aufgrund der Verteilung der Signalstärke innerhalb der verschieden langen Stimulationsdauern gibt es Grund zu der Annahme, dass eine kausale Verknüpfung zwischen kontralateraler Aktivität und ipsilateraler Deaktivität besteht. Nach dieser

Dokumentation ist es jetzt von besonderem Interesse, ob sich eine solche Deaktivität ebenfalls bei einem Wechsel des Stimulationsortes finden lässt.

Der abschließende Teil der Untersuchung befasste sich mit der Habituation einzelner Hirnareale. Es konnten zwei Regionen ausgemacht werden, die ein Anzeichen von Habituation aufwiesen. Es waren die bereits erwähnte deaktivierende Region im ipsilateralen Kortex und eine weitere Region im Grenzbereich von Brodmann Area 5 und 7. Über die Region im Grenzbereich ist bekannt, dass sie bei Orientierungsreaktionen auf unbekannte, potentiell schmerzhaft Reize aktiviert wird. Damit passt sie in das Bild der schmerzhaften Stimulation. Physiologisch ist eine Habituation in den beiden genannten Regionen sinnvoll. Eine somatosensible Stimulation aktiviert die kontralaterale Seite und gleichzeitig wird die Gegenseite inhibiert. Damit ist die neurale Aktivität gebündelt, und eine maximale Funktionsfähigkeit ist gewährleistet. Hält der Stimulus an, wird dadurch eine Reaktion auf einen neu eintreffenden Reiz behindert. Wenn aber die Inhibition der Gegenseite mit zunehmender Stimulusdauer abnimmt, bleibt das neurale Netzwerk handlungsfähig. Auf neue Reize wird besonders intensiv reagiert, die Intensität nimmt ab, nachfolgende Stimuli können erneut bearbeitet werden. In der habituierenden Grenzregion um Brodmann Area 5 und 7 besteht ein ähnliches Verhältnis. Hierbei ist aber nicht eine allgemeine somatosensible Information das aktivierende Faktum, sondern nur der Teilaspekt Schmerz. Die mittlere Stimulationsdauer hat, gemessen an der Aktivierung in dieser Region, am meisten „wehgetan“. Die beiden anderen Stimulusarten waren weniger schmerzhaft. Es sieht so aus, als ob in der Region um die Grenze bewertet wird, ob ein Stimulus schmerzhaft genug ist, um ihn als vermeidungswürdig einzustufen oder nicht. Beim Eintreffen einer somatosensiblen Information erfolgt eine Reaktion, die mit der Dauer nachlässt. Auf neu eingetretene Reize wird falls nötig mit einer Abwehr- oder Vermeidungsreaktion reagiert. Nach bzw. während der erfolgten Reaktion besteht kein Grund mehr, den Reiz neu zu klassifizieren, auch wenn er noch anhält. Er ist bereits als Schmerz bewertet worden. Aus diesem Grund nimmt die Aktivität in diesem Gebiet mit der Länge des Stimulus ab. Welchen Einfluss die Dauer und Stärke eines Stimulus besitzen, um als schmerzhaft zu erscheinen, muss noch genauer untersucht werden. Möglicherweise bestimmt das Produkt aus beiden die Intensität des Schmerzes.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adrian ED. 1926. The impulses produced by sensory nerve endings. *Journal of Physiology*, 61:49-72.
- Apkarian AV, Darbar A, Krauss BR, Gelnar PA, Szeverenyi NM. 1999. Differentiating cortical areas related to pain perception from stimulus identification: temporal analysis of fMRI activity. *J Neurophysiol*, 81 (6):2956-2963.
- Arthurs OJ, Johansen-Berg H, Matthews PM, Boniface SJ. 2004. Attention differentially modulates the coupling of fMRI BOLD and evoked potential signal amplitudes in the human somatosensory cortex. *Exp Brain Res*, 157 (3):269-274.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. 1992. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 25 (2):390-397.
- Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, Rothman D, McCarthy G, Ellermann JM, Hyder F, Rattner Z, Shulman RG. 1992. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89 (22):11069-11073.
- Bonds AB. 1991. Temporal dynamics of contrast gain in single cells of the cat striate cortex. *Vis Neurosci*, 6 (3):239-255.
- Boxerman JL, Bandettini PA, Kwong KK, Baker JR, Davis TL, Rosen BR, Weisskoff RM. 1995. The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magn Reson Med*, 34 (1):4-10.
- Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. 1996. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci*, 16 (13):4207-4221.
- Brodmann K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. In: Hrsg. Aufl. Leipzig: Bart, J. A.,
- Buchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C. 2002. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 22 (3):970-976.
- Buxton RB, Wong EC, Frank LR. 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med*, 39 (6):855-864.
- Dale AM, Buckner RL. 1997. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. In: Hrsg. Human Brain Mapping. Aufl. 329-340.
- Davis KD, Pope GE, Crawley AP, Mikulis DJ. 2002. Neural correlates of prickle sensation: a percept-related fMRI study. *Nat Neurosci*, 5 (11):1121-1122.

- Del Gratta C, Della Penna S, Tartaro A, Ferretti A, Torquati K, Bonomo L, Romani GL, Rossini PM. 2000. Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory areas: an fMRI study. *Neuroreport*, 11 (9):2035-2043.
- Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A, Franciotti R, Pizzella V, Tartaro A, Torquati K, Bonomo L, Romani GL, Rossini PM. 2002. Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory cortices: comparison of fMRI and MEG findings. *Neuroimage*, 17 (3):1373-1383.
- Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L. 2000. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of *Homo sapiens*: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol*, 418 (1):1-21.
- Drevets WC, Burton H, Videen TO, Snyder AZ, Simpson JR, Jr., Raichle ME. 1995. Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. *Nature*, 373 (6511):249-252.
- Ernst T, Hennig J. 1994. Observation of a fast response in functional MR. *Magn Reson Med*, 32 (1):146-149.
- Ferretti A, Del Gratta C, Babiloni C, Caulo M, Arienzo D, Tartaro A, Rossini PM, Romani GL. 2004. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage*, 23 (3):1217-1225.
- Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W. 1993. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med*, 29 (1):139-144.
- Francis ST, Kelly EF, Bowtell R, Dunseath WJ, Folger SE, McGlone F. 2000. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *Neuroimage*, 11 (3):188-202.
- Fransson P, Kruger G, Merboldt KD, Frahm J. 1998. Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans. *Magn Reson Med*, 39 (6):912-919.
- Gelnar PA, Krauss BR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. 1998. Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study. *Neuroimage*, 7 (4 Pt 1):261-283.
- Glover GH. 1999. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage*, 9 (4):416-429.
- Golaszewski SM, Siedentopf CM, Koppelstaetter F, Fend M, Ischebeck A, Gonzalez-Felipe V, Haala I, Struhal W, Mottaghy FM, Gallasch E, Felber SR, Gerstenbrand F. 2006. Human brain structures related to plantar vibrotactile stimulation: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 29 (3):923-929.
- Gusnard DA, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2 (10):685-694.

- Hodge CJ, Jr., Huckins SC, Szeverenyi NM, Fonte MM, Dubroff JG, Davuluri K. 1998. Patterns of lateral sensory cortical activation determined using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*, 89 (5):769-779.
- Hoogenraad FG, Hofman MB, Pouwels PJ, Reichenbach JR, Rombouts SA, Haacke EM. 1999. Sub-millimeter fMRI at 1.5 Tesla: correlation of high resolution with low resolution measurements. *J Magn Reson Imaging*, 9 (3):475-482.
- Hoppel BE, Weisskoff RM, Thulborn KR, Moore JB, Kwong KK, Rosen BR. 1993. Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics. *Magn Reson Med*, 30 (6):715-723.
- Hu X, Le TH, Ugurbil K. 1997. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson Med*, 37 (6):877-884.
- Inui K, Wang X, Qiu Y, Nguyen BT, Ojima S, Tamura Y, Nakata H, Wasaka T, Tran TD, Kakigi R. 2003. Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci*, 18 (10):2859-2866.
- Iwamura Y. 1998. Hierarchical somatosensory processing. *Curr Opin Neurobiol*, 8 (4):522-528.
- Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. 1991. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci*, 244 (1309):39-44.
- Kaas JH. 1990. Somatosensory system. In: Paxinos G, Hrsg. *The Human Nervous System*. Aufl. San Diego: Academic Press, pp. 813-844.
- Kampe KK, Jones RA, Auer DP. 2000. Frequency dependence of the functional MRI response after electrical median nerve stimulation. *Hum Brain Mapp*, 9 (2):106-114.
- Korvenoja A, Huttunen J, Salli E, Pohjonen H, Martinkauppi S, Palva JM, Lauronen L, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Aronen HJ. 1999. Activation of multiple cortical areas in response to somatosensory stimulation: combined magnetoencephalographic and functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*, 8 (1):13-27.
- Kurth R, Villringer K, Curio G, Wolf KJ, Krause T, Repenthin J, Schwiemann J, Deuchert M, Villringer A. 2000. fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex. *Neuroreport*, 11 (7):1487-1491.
- Kwong KK, Belliveau JW, Kennedy DN, Baker JR, Stern CE, Benson R, Chesler DA, Weisskoff RM, Cohen MS, Tootell RB, et al. 1992a. Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Invest Radiol*, 27 Suppl 2:S59-65.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al. 1992b. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89 (12):5675-5679.

- Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R. 1993. Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results. *Magn Reson Med*, 30 (3):387-392.
- Lauterbur PC. 1973. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. *Clin Orthop Relat Res*, (244):3-6.
- Maddess T, McCourt ME, Blakeslee B, Cunningham RB. 1988. Factors governing the adaptation of cells in area-17 of the cat visual cortex. *Biol Cybern*, 59 (4-5):229-236.
- Mansfield P, Maudsley AA. 1977. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol*, 50 (591):188-194.
- Marota JJ, Ayata C, Moskowitz MA, Weisskoff RM, Rosen BR, Mandeville JB. 1999. Investigation of the early response to rat forepaw stimulation. *Magn Reson Med*, 41 (2):247-252.
- Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Ugurbil K. 1995. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med*, 33 (3):453-459.
- Merzenich MM, Kaas JH, Sur M, Lin CS. 1978. Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in "SI" in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol*, 181 (1):41-73.
- Netter FH. 1997. *Atlas der Anatomie des Menschen*. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Nihashi T, Naganawa S, Sato C, Kawai H, Nakamura T, Fukatsu H, Ishigaki T, Aoki I. 2005. Contralateral and ipsilateral responses in primary somatosensory cortex following electrical median nerve stimulation--an fMRI study. *Clin Neurophysiol*, 116 (4):842-848.
- Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, Mauguiere F, Shibasaki H, Sutherling W, Vibert JF. 1994. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91 (1):6-11.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 1990a. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (24):9868-9872.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. 1990b. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14 (1):68-78.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89 (13):5951-5955.

- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*, 64 (3):803-812.
- Opsommer E, Weiss T, Miltner WH, Plaghki L. 2001. Scalp topography of ultralate (C-fibres) evoked potentials following thulium YAG laser stimuli to tiny skin surface areas in humans. *Clin Neurophysiol*, 112 (10):1868-1874.
- Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K, Kakigi R. 2005. Brain Processing of the Signals Ascending Through Unmyelinated C Fibers in Humans: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cereb Cortex*,
- Robson MD, Dorosz JL, Gore JC. 1998. Measurements of the temporal fMRI response of the human auditory cortex to trains of tones. *Neuroimage*, 7 (3):185-198.
- Ruben J, Schwiemann J, Deuchert M, Meyer R, Krause T, Curio G, Villringer K, Kurth R, Villringer A. 2001. Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. *Cereb Cortex*, 11 (5):463-473.
- Sakata H, Takaoka Y, Kawarasaki A, Shibutani H. 1973. Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey. *Brain Res*, 64:85-102.
- Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251 (4999):1355-1358.
- Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, 714 (2):265-270.
- Tran TD, Lam K, Hoshiyama M, Kakigi R. 2001. A new method for measuring the conduction velocities of A-beta-, A-delta- and C-fibers following electric and CO(2) laser stimulation in humans. *Neurosci Lett*, 301 (3):187-190.
- Trepel M. 1999. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2. komplett überarb. Auflagete Aufl. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban & Fischer Verlag.
- Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL. 1987. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol*, 262 (2):256-270.
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Gjedde A, Jensen TS. 2001. Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex. *Neurology*, 57 (10):1817-1824.
- Wong EC, Buxton RB, Frank LR. 1997. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed*, 10 (4-5):237-249.

Yacoub E, Hu X. 1999. Detection of the early negative response in fMRI at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med*, 41 (6):1088-1092.

Yacoub E, Le TH, Ugurbil K, Hu X. 1999. Further evaluation of the initial negative response in functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 41 (3):436-441.

Zilles K, Rehkämper G. 1998. Mechanorezeption. In: Hrsg. Funktionelle Neuroanatomie. 3te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 409 p.

Internet-Adressen: <http://nobelprize.org>

9 Anhang

9.1 Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Name:	Matthias Albermann
Geburtstag:	10. Februar 1978
Geburtsort:	Bergisch-Gladbach
Nationalität:	deutsch
Stand:	ledig, keine Kinder

SCHULAUSBILDUNG

1985 - 1989	Grundschule Grün-Gürtel-Schule, Köln
1989 – 1997	Friedrich-Wilhelm-Gymnasium, Köln
April 1997	Abitur

GRUNDWEHRDIENST

1997 - 1998	Abteilung für Flug- und Wehrmedizin beim Generalarzt der Luftwaffe (GenArztLw), Lohmar
-------------	--

STUDIUM

1998 - 2005	Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
März 2001	Ärztliche Vorprüfung
August 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

Juli 2001	Institut für Pathologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
September 2001	Praxis Dr. W. Kaczmarek, Facharzt für Radiologie, Köln
März 2003	Klinik für Neurologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Juni 2003	3. Medizinische Abteilung am Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien
September 2003	Allgemein- und Abdominalchirurgie am Marienhospital, Aachen

PJ-Tertiale:

- | | |
|------------|---|
| 1. Tertial | Klinik für Innere Medizin I an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Kardiologie) |
| 2. Tertial | Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena |
| 3. Tertial | Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena |

9.2 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. O. Witte für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die kritische Diskussion dieser Arbeit und für die Unterstützung meiner Promotion.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Y. von Cramon und Dr. D. Sauner für ihre hilfreiche Unterstützung.

Besonderen Dank möchte ich meinem Arbeitsgruppenleiter Herrn Dr. R. Huonker aussprechen, der mir bei theoretischen und praktischen Problemen stets hilfreich zur Seite stand und mich durch seine Kritik und Diskussionsbereitschaft immer wieder anspornte.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums, die hier nicht im Einzelnen genannt worden sind, für die freundliche und unkomplizierte Arbeitsatmosphäre bei ihnen.

Ich danke Herrn Andreas Hölz sowie Herrn Prof. Dr. B. Fleckenstein und seiner Familie für die unschätzbare Hilfe ihrerseits bei der Korrekturlesung meiner Arbeit.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Ursula und Hans-Joachim Albermann, für ihre unersetzliche Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit. Zu jedem Zeitpunkt standen sie mir mit elterlichem Rat, Aufmunterungen und aufrichtigem Interesse zur Seite.

Als letztes danke ich meiner Freundin Patricia für ihre Ausdauer und Hartnäckigkeit. Mit viel Kraft hat sie mich in allen Höhen und Tiefen unterstützt. Ohne sie würde der Abschluss dieser Arbeit noch in weiter Ferne liegen.

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind.
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. R. Huonker, Dr. D. Sauner, Prof. Dr. O. Witte, Prof. Dr. Y. von Cramon
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde.
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 21.06.2008

Matthias Albermann, Verfasser